UNIVERSITE PARIS XI

Faculté de Médecine de KREMLIN BICETRE

Année 1974 — N° 103

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d' Etat)

par

Madame FARRENQ Françoise épouse FARRENQ

née le 23 octobre 1946 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1974

DONNEES ACTUELLES SUR LES CANCERS DU POUMON PAR AGENTS CHIMIQUES D'ORIGINE PROFESSIONNELLE

Président: Monsieur le Professeur H.DESOILLE

UNIVERSITE PARIS XI

Faculté de Médecine de KREMLIN BICETRE

Année 1974. N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d' Etat)

par

Madame FARRENQ Françoise épouse FARRENQ

née le 23 octobre 1946 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

DONNEES ACTUELLES SUR LES CANCERS DU POUMON PAR AGENTS CHIMIQUES D'ORIGINE PROFESSIONNELLE

Président: Monsieur le Professeur H.DESOILLE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

. Monsieur le Professeur H. DESOILLE

Professeur de Médecine du Travail à la
Faculté de Paris VI Broussais-Hôtel Dieu

Directeur de l' Institut d' Hygiène
Industrielle et de Médecine du Travail

Chevalier de la Légion d' Honneur

a inspiré ce travail et m'a fait l'honneur
d'accepter la Présidence de cette thèse.

qu'il veuille bien trouver ici le témoignag
de ma vive reconnaissance et de mon
profond respect .

A Monsieur le Docteur A. CAVIGNEAUX

Médecin Chef à la Caisse Régionale de Sécurité Sociale, service des Maladies Professionnelles .

qui a bien voulu diriger ce travail
et me faire bénéficier de son expérience,

je tiens à exprimer mes remerciements sincè
et mon admniration .

Je remercie également Madame M. GAUMY
Documentaliste de l' Institut d'Hygiène
Industrielle et de Médecine du Travail

dont l'aide amicale m'a été précieuse .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549228_0032

DONNEES ACTUELLES SUR LES CANCERS DU POUMON PAR AGENTS CHIMIQUES D'ORIGINE PROFESSIONNELLE

P L A N

INTRODUCTION

- Cancer broncho-pulmonaire
  place et données actuelles sur sa pathogénie

- Cancers professionnels
  définition
  fréquence
  critères de diagnostic

- Cancers broncho-pulmonaires d'origine professionnelle

ETIOLOGIE

Principaux agents chimiques à potentiabilité cancérogène

I- Corps chimiques inorganiques
- radioéléments naturels et artificiels
- amiante
- chrome et chromates
- nickel et dérivés
- arsenic
- fer, oxyde de fer
- autres métaux

II-Corps chimiques organiques
- tabac
- pneumoconioses et cancer bronchique
- hydrocarbures cancérogènes et produits industriels en contenant
- autres corps suspects

III- Tableau récapitulatif

CARACTERES GENERAUX ET DEFINITION

1) période de latence
2) durée d'exposition
3) premiers symptômes
4) terrain
   - sexe
   - âge
   - tabagisme
   - antécédents pulmonaires
5) place du dépistage radiologique

PREVENTION

1) technique
   - étude des toxiques industriels
   - lutte contre l'empoussiérage
2) médicales
   - mesures de sélectiom
   - mesures d'hygiène
   - mesures d'information
   - mesures de dépistage

REPARATION

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les affections néoplasiques occupent à l'heure actuelle le 2ème rang parmi les causes de mortalité dans le monde . Parmi elles la mortalité par cancers bronchiques vient au 1er rang de tous les cancers pour l'homme . (12.000 décès par an en France) et au 4ème rang pour la femme . Plus préoccupante encore est la fréquence croissante du cancer bronchique qui a ,schématiquement , doublé tous les dix ans ces dernières décénies . Cette progression constante peut certes s'expliquer par une plus grande longévité, par l'amélioration des moyens de diagnostic, par la régression d'autres causes importantes de mortalité, maisils ne suffisent à l'expliquer . L'essor industriel au lendemain de la 1ère guerre mondiale en a marqué le départ, et la fréquence 2 à 5 fois plus élevée dans les zones industrielles et urbaines suggère le rôle de la pollution de l'air ambiant par des produits irritants dont certains s'avèrent d'ores et déjà concérogènes et dont beaucoup le sont potentiellement .

" Les 60 à 90 m^2 de l'épithélium respiratoire constituent une cible de choix pour ces cancérogènes ambiants véhiculés par les 12 m^2 d'air absorbé quotidiennement par l'homme ".

La multiplicité des facteurs en cause rend leur étude complexe. Elle conduit à l'intrication de nombreux cancérogènes dont certains ne sont pas encore identifiés . Ces interactions aboutissent soit à un effet additif simple soit à un effet multiplicatif par synergie . De plus, certains facteurs sont des " initateurs" modifiant l'appareil génétique et conduisant à une cellule tumorale en puissance . D'autres sont "promotteurs " inactifs par eux mêmes, mais stimulant la cellule initiée et contribuant ainsi à l'induction et à la prolifération de la tumeur (réf 6).

Parmi ces facteurs , et à côté des facteurs individuels notamment endocriniens le cancer bronchique est 6 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme - 3 apparaiseent très nettement : le tabac est le plus anciennement connu et nous le verrons, il a été démontré que le

risque est proportionnel à la quantité de tabac consommée. Le second facteur incriminé dans la génèse des cancers bronchiques est la pollution atmosphérique . Les sources en sont multiples et fort complexes . Il apparait particulièrement dans les régions à forte concentration urbaine et dans les zones de grandes industries . L'industrie métallurgique et minière est particulièrement concernée . Dès lors, un 3ème facteur apparait qui est l'exposition généralement prolongée à des agents chimiques ou physiques de diverses sortes présents dans les ambiances de travail .

Ces cancers professionnels constituent officiellement une faible part - environ 1% d'après l' O.M.S. - des cancers dits spontanés ; mais leur incidence est certainement plus élevée en réalité car, si dans certains cas ces agents cancérogènes sont bien connus et définis, dans l'autres cas il s'agit de mélanges de substances chimiques diverses, telles les huiles minérales ou la suie, dont les constituants sont encore mal déterminés . L'origine professionnelle du cancer est souvent difficile à démontrer de ce fait et ce d'autant plus que le cancer professionnel ne se distingue pas sur le plan clinique et pathologique . Un certain nombre de critères sont indispensables :

- Statistiquement le cancer doit être plus fréquent dans le groupe professionnel considéré que dans la population générale et sa localisation particulière à la profession en cause .

- L'exposition à un agent déterminé doit être reconnue. Nous verrons les difficultés qui peuvent apparaitre concernant tant les reconstitutions de carrière que les modalités de l'exposition - notamment pour l'amiante - que la discussion du rôle joué par certaines " impuretés" (traces de substances radioactives ou hydrocarbures cancérogènes, impuretés métalliques) et par celui du tabac .

- Enfin l'agent incriminé doit faire la preuve expérimentale de son action cancérogène chez l'animal . Cette expérimentation se heurte

à de nombreuses difficultés d'une part pour reproduire les conditions d'exposition telles qu'elles existent au cours du travail et il faudra interpréter différemment les résultats obtenus selon le mode d'administration du toxique à l'animal . D'autre part, parce que la durée de vie des animaux de laboratoire est beaucoup plus courte: l'exposition sera donc beaucoup plus brève que chez l'homme et les résultats peuvent ne pas apparaitre si la période d'observation est trop brève .

- Enfin la sensibilité est extrémement variable d'une espèce à une autre : certaines sont resistantes, d'autres au contraire font davantage de tumeurs spontanées . On admet en général que la preuve doit être faite sur 3 espèces différentes.

Les cancers broncho-pulmonaires occupent derrière les cancers cutanés la 2ème place au sein des cancers professionnels. Ils constituent une préoccupation d'autant plus importante qu'ils sont extrêmement latents et que leur pronostic est redoutable - les guérisons ne dépassent pas 4 à 6% des cas après 5 ans . Au cours de cette étude nous nous efforcerons dans un premier temps d'étudier les différents facteurs étiologiques connus, possibles ou évoqués : les radiations ionisantes sont les plus anciennement connues depuis les observations publiées par HARTING et HESSES chez les mineurs du Schneeberg et du Joachimstahl et aujourd'hui les cancers par radiations ionisantes et particules actives sont reconnues par la législation comme maladie professionnelle et leur prévention fait l'objet d'une réglementation très efficace . C'est pourquoi nous insisterons sur les facteurs chimiques, lesplus nombreux, et les plus mal connus, dont aucun n'est reconnu à l'heure actuelle par le législateur, alors que des observations de cancers broncho-pulmonaires leur sont imputables, et nous tenterons de démontrer que le médecin du travail peut utilement participer à leur prévention et à leur juste réparation .

E T I O L O G I E

PRINCIPAUX AGENTS CHIMIQUES A POTENTIALITE CANCEROGENE

Nombreux sont les agents chimiques dont l'action cancérogène a été étudiée: on peut très simplement les répartir en deux classes suivant qu'ils sont de nature minérale ou organique .

Pour chacun de ces corps nous analyserons puis essaierons de confronter :

- d'une part les principales données épidémiologiques effectuées dans différentes régions en faisant apparaitre la fréquence du cancer du poumon parmi les sujets exposés au cours de leur activité professionnelle .

- d'autre part le résultat des expérimentations conduites chez l'animal en insistant sur la voie de pénétration du toxique, la durée de l'exposition, le siège pulmonaire ou non des lésions observées .

A- LES CORPS CHIMIQUES DE NATURE MINERALE

I- Les radioélements naturels ou artificiels

Depuis les 1ère observations décrites chez les mineurs du Schneeberg et du Joachimstahl de nombreux travaux ont été publiés sur ce sujet et bien que le mécanisme de l'action cancérogène des radioéléments se rattache, sauf quelques rares exceptions , à l'émission d'énergie radiante, il est nécessaire de les mentionner en raison de leur rôle bien démontré dans l'étiologie des cancers professionnels ainsi que dans la production expérimentale de tumeur maligne chez les animaux de laboratoire.

Toutefois plus que l'exposition aux rayons X c'est surtout l'inhalation de particules actives qui doit être retenue dans la génèse des cancers broncho-pulmonaires. En effet chez les radiologues exposés aux rayons X et présentant ou non des cancers cutanés il ne fut jamais rencontré de carcinome bronchique . Par contre, de nombreux travaux ont confirmé la fréquence anormalement élevée des cancers bronchiques chez les mineurs d'uranium notamment en Allemagne, en Tchécoslovaquie et aux Etats Unis, ainsi que chez les mineurs de spath fluor de Terre Neuve . La cause essentielle en serait le radon et ARSCHER (réf 50) rassemblant ces études a pu établir une corrélation entre l'exposition aux produits de désintégration du radon et l'apparition de cancer bronchique = la fréquence du cancer bronchique chez les mineurs est directement proportionnelle à l'irridiation moyenne . La durée d'exposition moyenne est de 5 à 15 ans dans 80% des cas, l'âge moyen est de 50-55 ans. On note une prédominance de formes anaplasiques .

Expérimentalement des cancers bronchiques ont été obtenus par inhalation ou administration intratrachéale de différents radio-isotopes chez le rat et le singe (réf 51) en particulier le fluorure de cérium (Ce^{144} Fe^{3}) et le praséodyme (Pr^{144}) (CEMBER), le sulfate de baryum (CEMBER et WATSON), le strontium 90 et l' Ytrium 90 (LISCO et FINDEL) le ruthénium et le rhodium (Ru^{106}- Rh^{106}) (NELSON et LASKIN), le phosphore 32 (LASKIN), le $soufre^{35}$, le

polonium ^{210} (YUILE) et le plutonium (METIVIER).

L'origine professionnelle des cancers par inhalation provoquée par les substances radioactives naturelles ou artificielles ou toute autre source d'émission corpusculaires est actuellement admise par le législateur. Le tableau VI des maladies professionnelles prévoit un délai de prise en charge de 10 ans . La liste des travaux assujettis est également prévue . La législation prévoit enfin une réglementation très stricte concernant les mesures de prévention et les cas signalés sont très peu nombreux .

II-L'AMIANTE

Les différents types d'amiante

Le terme d'asbeste ou d'amiante est utilisé pour distinguer des silicates se présentant sous forme de fibres parfois très longues, fines et flexibles . On en distingue principalement 2 variétés :

Les serpentines

parmi lesquelles se distingue le chrysotile , de coloration blanche extrait au Canada, en Afrique du Sud, en U R S S, et qui est de toutes les fibres d'amiante la plus répandue notamment en France, où elle représente 95% du tonnage importé (réf 40).

Les amphiboles

dont on distingue 4 sortes :

1) l'antophyllite qui ne représente que 1% de la production mondiale principalement extrait et utilisé en Finlande .

2) le trémolite environ 1% de la production mondiale rencontré dans certains talcs mais non employé en France .

3) l'amosite ou amiante brune extrait au Transvaal, représente 2% de la production mondiale et contient davantage de fer que les variétés précédentes . L'amosite est surtout employé pour le calorifugeage et l'isolation .

4) le crocidolite ou amiante bleue provenant de l' Afrique du Sud, dans la région du Cap, constitue environ 3% de la consommation nationale . On y trouve d'après HUEPER (réf 26) 34 à 44% d'oxyde de fer mais aussi des traces d'huiles minérales, contenant du 3,4 benzopyrène

résultant de l'époque géologique de sa formation, ainsi que des traces de nickel et de chrome .

Importance industrielle de l'amiante

Grâce à ses qualités isolantes et fixatives, à sa résistance, l'amiante trouve des applications de plus en plus nombreuses dans l'industrie moderne . L'augmentation de la production mondiale le souligne bien : entre 1946 et 1966 en effet, celle-ci est passée pour la variété chrysotile de 603,5 à 2780 milliers de tonnes .

Les travaux exposant à l'inhalation de poussières sont extrémement nombreux :

- travaux de forage, d'abattage, d'extraction du minerai dans les régions productrices. Ensachage et transport de l'amiante .
- dans l'industrie textile, le broyage, le cardage, le bobinage le tissage de l'amiante, la fabrication des matelas, de vêtements ignifugés sont particulièrement dangereux .
- mais l'amiante est également utilisé comme agent de renforcement (dans les ciments, plastiques, résines, caoutchoucs fibres de verre, certaines peintures, les papiers, les cartons) ainsi que dans le matériel d'isolation thermique (panneaux isolants, calorifugeage) et les travaux concernés sont particulièrement nombreux dans l'industrie du bâtiment et la construction navale (projection d'amiante au pistolet, sciage de panneaux isolants, fumistes, maçons, calorifugeurs).
- l'amiante est encore utilisé dans la fabrication de garnitures de freins disques et joints .

En outre, la dissémination de micro-fibrilles d'amiante dans des locaux restreints peut être la source d'une contamination pour d'autres groupes professionnels ne manipulant pas directement l'amiante

mais travaillant dans les mêmes locaux . De tels ouvriers peuvent ne pas avoir connaissance de cette exposition asbestosique qui reste donc assez souvent incertaine .

L'asbestose

L'inhalation de fibres d'amiante est à l'origine d'une fibrose broncho-pulmonaire : l'asbestose . Cette réaction fibreuse semble d'autant plus importante qu'il s'agit de fibres de grande taille qui s'éliminent moins vite de l'organisme. Celles-ci seraient alors inclues par une réaction macrophagique aboutissant à la formation de corps asbestosiques et provoqueraient la sclérose des septas inter-alvéolaires et l'obstruction de l'alvéole pulmonaire . Les autres pourront être rejetés dans l'expectoration ou résorbés par les lymphatiques et véhiculés vers la plèvre, rarement le foie, la rate, le rein (réf 15). La présence de corps asbestosiques permettrait donc d'établir la notion d'empoussiérage par l'amiante même après de courtes expositions encore que pour certains ils ne seraient pas spécifiques . Ils sont en France un critère exigé pour la réparation médico-légale de l'asbestose .

L'évolution se fait lentement vers l'insuffisance respiratoire puis vers l'insuffisance ventriculaire droite, et l'asbestose est une pneumoconiose considérée comme grave . En France, elle apparait toutefois comme peu fréquente .

Les statistiques des maladies professionnelles dont état de 12 cas d'asbestose en 1971 alors qu'elles rassemblent 548 cas de silicose .

Si l'on s'en tient aux tableaux des maladies professionnelles les risques liés à l'amiante seraient limités à l'asbestose. Cependant les observations françaises et surtout étrangères ont démontré la fréquence impressionnante des cancers bronchiques et des mésothéliomes chez les travailleurs de l'amiante .

Pour notre part, nous relatons 43 cas d'asbestose indemnisés, rassemblés par le Docteur A. CAVIGNEAUX, Médecin Conseil de la Caisse Régionale de la Sécurité Sociale et dont l'évolution a pu être suivie jusqu'à ce jour . Sur ces 43 cas d'asbestose dont l'origine professionnelle a été reconnue :

- 4 cas de mésothéliome pleural
- 3 cas de cancer bronchique sont survenus.

43 CAS D'ASBESTOSE INDEMNISES

Dr CAVIGNEAUX

Sexe	Année de naissance	Métier exposé	durée	date de fin d'exposition	date de diagnostic	complications survenues
M	1902	calorifugeur	20 ans	1964	1964	corps asbestosiques fibrose pulmonaire mésothéliome décès en 1967
M	1907	sciage de panneaux isolants	4 ans	1954	1962	cancer bronchique décès 1964
M	1907	broyage amiante	30 ans	1968	1968	insuffisance respiratoire ,décès 1964
M	1905	mélange d'amiante	4 ans	1940	1971	calcifications pleurales fibrose pulmonaire mésothéliome
M	1929	projecteur d'amiante	7 ans	1969	1970	
M	1899	cardage	6 ans	1936	1958	
M	1906	garniture de chaudières		1939?	1960	mésothéliome Dt puis G décès 1963
M	1900	broyage amiante	8 ans	1955	1958	insuffisance respiratoire, décès 1962
M	1932	projecteur d'amiante	23 ans	1970	1970	
M	1933	projecteur d'amiante	8 ans	1951	1971	calcifications pleurale fibrose pulmonaire
M	1921	projecteur d'amiante	11 ans	1968	1968	
M	1909	isolation	21 ans	1957	1970	
M	1911	projecteur d'amiante	22 ans	1970	1970	
M	1939	projecteur d'amiante	2 ans	1962	1972	

1923	fabrication de panneaux isolants	2ans1/2	1950	1969	
1904	fumiste	33 ans	1969	1969	
1902	vêtement d'amiante	41 ans	1961	1966	insuffisance ventriculaire droite ,décès 197
1915	calorifugeage	7 ans	1940	1971	mésothéliome pleural
1896	maçon dans une usine d'amiante	3 ans	1939	1958	
1909	montage	6 ans	1939	1970	
1916	projecteur d'amiante	10 ans	1967	1967	
1898	broyage d'amiante	26 ans	1963	1970	
1925	projecteur d'amiante	11 ans	1967	1970	calcifications pleurales
1905	fumiste	43 ans	1963	1965	calcifications pleurales tuberculose
1897	broyeur	2 ans	1951	1952	cancer bronchique décès 1964
1915	mécanicien	8 ans	1957	1963	
1923	projecteur	6 ans	1959	1970	
1897	calorifugeur	18 ans	1953	1953	insuffisance ventriculaire droite décès 1954
1900	culoteuse de lampe	23 ans	1958	1959	
1888	tamisage d'amiante	3 ans	1953	1953	

1900	pesage d'amiante	14 ans 1960	1960	
1906	tissage	13 ans 1947	1952	
1906	fumiste	40 ans 1963	1968	insuffisance ventriculaire droite
1915	calorifugeur	37 ans 1967	1967	
1887	ensachage d'amiante	4 ans 1949	1949	décès 1950
1897	broyage	6 ans 1951	1951	décès 1953
1906	disques d'amiante	24 ans 1958	1958	insuffisance cardio-respiratoire, décès 1964
1925	chef d'atelier de découpage		mai 1971	cancer bronchique décès (octobre 1971)
1895	calori fugeur	35 ans 1957	1958	insuffisance cardiaque décès 1959
1893	broyeur	23 ans 1946	1948	décès 1958
1904	projecteur	25 ans 1958	1960	décès 1965
1913	projecteur d'amiante	19 ans 1953	1953	cancer intestin décès 1965

Les données épidémiologiques

Cancers bronchiques et amiante

Les observations sont maintenant nombreuses de cancers bronchiques survenant chez des travailleurs de l'amiante, principalement aux Etats Unis, et en Grande Bretagne. Elles le sont moins dans d'autres pays, notamment en France . Elles sont même contestées par certains auteurs. Qu'en est-il ?.

Arguments pour:

Aux Etats Unis

La 1ère observation est publiée par LYNCH et SMITH, en 1934, chez un homme de 57 ans, tisserand pendant 22 ans puis ouvrier 21 ans dans une usine qui traitait l'amiante .

- en 1936 EGBERT et GEIGER publient d'autres cas .
- en 1948 LYNCH et CANNAN sur 40 autopsies de sujets exposés trouvent 3 cancers bronchiques soit 7,5%;
- en 1956 HUEPER sur 738 observations d'asbestosiques trouve 112 cancers bronchiques soit 15%.
- en 1964 SELIKOFF (réf 44) surveillant 1522 sujets exposés dans la région de New York (dont 632 avant 1943) jusqu'en 1962 constate 255 décès: 42 cancers bronchiques, alors que 6,6 seraient survenus dans une population témoin non exposée
  3 mésothéliomes de la plèvre et
  1 mésothéliome péritonéal.

Il évalue le risque de cancer bronchique chez les sujets exposés à l'amiante de 6 à 10 fois plus élevé que pour les sujets non exposés .

En Grande Bretagne

- GLAYNE publie le 1er cas en 1935 puis en 1951, les résultats de 121 autopsies d'asbestosiques. Il constate 17 cancers bronchiques soit 14,1%.

- MEREWETHER en 1947 obtient des résultats voisins: 13,2%.

- DOLL, en 1955 effectuant l'autopsie de 105 travailleurs de l'amiante constate 75 cas d'asbestose parmi lesquels il découvre 15 cancers bronchiques alors que chez 30 sujets indemnes d'asbestose il n découvre que 3 cancers bronchiques . Surveillant pendant 9 ans, 113 ouvriers exposés pendant plus de 20 ans à l'amiante, il voit survenir 39 décès (contre 15 dans une population témoin non exposée), dont 11 cas de cancer bronchique (1 seul cas chez les sujets non exposés) (réf 12).

En Allemagne

- WORTH et SHILLER sur 309 autopsies de sujets exposés constatent 14,2% de cancer bronchique .

- JACOB et ANSPRACH, en Allemagne de l' Est, sur 150 autopsies de sujets exposés observent 132 asbestoses et 22 cancers bronchiques .

- BOHLING, JACOB et MULLER en 1960 surveillant 1000 asbestosiques découvrent 57 cancers bronchiques, deux fois plus que dans une population témoin .

- NORDMAN est le premier à attribuer au cancer bronchique un caractère professionnel chez les ouvriers de l'amiante .

En U R S S

- KOGAN trouve 9% de cancer bronchique au cours d'autopsies d'asbestosiques et constate une mortalité trois fois plus élevée par canc pulmonaire que chez les travailleurs non exposés .

En Tchécoslovaquie

- NAVRATIL trouve 11% de cancer bronchique, pourcentage statistiquement significatif par comparaison à une population masculine de Bohême non exposée .

En Italie

- ZANARDI et BORGHETTI en 1966 affirment que le cancer bronchique est une des complications les plus redoutables et les plus fréquentes de l'asbestose .

- VIGLIANI, en 1968 trouve une mortalité 2 fois plus élevée par cancer bronchique chez les sujets atteints d'asbestose que chez les sujets non exposés .

En France

- DESMEULES, ROUSSEAU, GIROUX et SIROIX publient 2 cas en 1947.

- La GUILLAUMIE, CHAMPEIX, JACQUEMENT, un cas en 1961 (réf 7). D'autres observations leur succèdent :

- ROUSSELIN, ERNOULT et collaborateurs;

- DESBORDES, DOUSSET et TAYOT (réf 11).

- BIGNON, BONNAUD et GONI

- ROSE et BROUET

- L. ORAIN dans sa thèse (réf 19) décrit 2 cas de cancer bronchique survenus chez des sujets exposés depuis 25 ans à l'amiante et porteurs de calcifications pleurales .

Enfin parmi les 43 cas d'asbestose reconnus comme maladie professionnelle suivis par le Docteur CAVIGNEAUX, 3 cas de cancer bronchique sont apparus .

Dans un cas l'enquête n'a pu être complétée notamment en ce qui concerne les conditions de l'empoussiérage car le malade est décédé 5 mois après le diagnostic .

Dans les deux autres cas, les modalités d'exposition sont précises et l'on note qu'il s'agit de travaux où l'empoussiérage est particulièrement important :

- sciage de panneaux isolants: durée 4 ans.
- broyage de l'amiante : durée 2 ans .

Arguments contre

En France

AVRIL n'observe aucun cas de cancer bronchique en surveillant par des examens cliniques et des radiographies pulmonaires 600 ouvriers exposés à l'amiante .

LEBHAR J., en surveillant 1900 travailleurs exposés constate que le cancer est relativement rare compte tenu des facteurs cancérogènes non professionnels .

Enfin, le législateur ne prévoit comme seule complication de l'asbestose que les complications cardiaques au tableau 30 des maladies professionnelles .

En Grande Bretagne

ELWOOD et COCHRANE en 1964 n'observent que 11 cancers bronchiques chez 1261 ouvriers exposés, ce qui correspond au chiffre attendu en se référant à une population témoin .

Au Canada

- CARTIER, sur 40 autopsies d'asbestosiques n'observe pas une fréquence excessive de cancer bronchique par rapport aux ouvriers non asbestosiques .

BRAUN et TRUAN (réf 3) , dans une étude portant sur 6000 mineurs ayant été exposés durant plus de 5 ans dans les mines de la province de Quebec, observent une taux de cancer bronchique peu supérieur à celui de la population non exposée,de la même province et même inférieur à celui de nombreuses régions urbaines des U.S.A.

KNOX J.F. (réf 22), rapporte 4 cas de cancer bronchique chez des ouvriers de l'amiante non atteints d'asbestose . Cette proportion est superposable à celle de la population générale .

QUE CONCLURE ?

Si certaines observations semblent contradictoires, on peut cependant opposer les remarques suivantes :

- durée d'exposition trop brève alors que la durée d'apparition du cancer peut être très longue .

- alors qu'au contraire un empoussiérage particulièrement intense peut entraîner rapidement un décès par insuffisance respiratoire, avant que le cancer n'ait eu le temps de se manifester .

- enfin de simples contrôles cliniques et radiologiques semblent insuffisants, et il est certain que l'étude anatomo-pathologique est plus rigoureuse .

- en outre, les risques liés à l'amiante ont diminué grâce à l'amélioration des mesures de prévention .

Cependant il est certain que le nombre des ouvriers de l'amiante a considérablement augmenté, de même que la mortalité par cancer bronchique de la population générale , et qu'il faut en outre tenir compte de la variété des fibres utilisées et des impuretés dont elles peuvent être le vecteur, ainsi que des facteurs non professionnels (tabac, pollution atmosphérique, antécédents pathologiques).

Quoiqu'il en soit, dans ces conditions difficiles, il semble néanmoins que le cancer bronchique chez les sujets exposés à l'amiante ne soit pas plus fréquent que dans l'ensemble de la population mais que,

par contre, le risque de cancer chez les sujets atteints d'asbestose soit plus élevé. En effet, il ressort des statistiques d'autopsies de sujets atteints d'asbestose que la fréquence du cancer du poumon est de 10 à 15% alors qu'elle n'est que de 0,2 à 2% dans l'ensemble des autopsies .

Quels sont les caractères particuliers de ces cancers broncho-pulmonaires liés à l'amiante :

- la durée d'exposition

Elle influence le risque de survenue d'un cancer bronchique et pour DUNN (réf 17), comme pour LESOBRE (réf 35), celui-ci s'élève avec la durée d'exposition . Aussi certains auteurs, notamment DESBORDES DOUSSET et TAYOT (réf 11) envisagent la pratique de bronchoscopie chez les sujets exposés à l'amiante depuis pdus de 20 ans .

Elle est dans la majorité des cas supérieure à 10 ans, mais quelques observations font font mention d'expositions brèves ou même cliniquement méconnues, mais affirmées histologiquement par la présence de fibres d'amiante au sein de la tumeur ou dans l'expectoration .

- le temps de latence

est souvent considérable: en moyenne supérieur à 20 ans, pouvant aller jusqu'à 45 ans d'après HUEPER (réf 26).

le rôle favorisant du tabac est reconnu par beaucoup, notamment par CHURG (Cancer" 1972) ,pour qui le risque serait 8 fois plus élevé chez les fumeurs .

- la répartition suivant le sexe

est particulière par la nette augmentation de la fréquence du cancer bronchique chez les femmes exposées . ROUSSELIN et coll., cités par TEYSSIER (réf 45), reprenant toutes les statistiques antérieures constatent un taux de 21% de femmes, alors que la répartition habituellement observée est de 10 cancers bronchiques chez l'homme pour 1 chez la femme .

L'explication vient ici sans doute du fait que les femmes sont fréquemment employées dans cette industrie et c'est là une manière de preuve supplémentaire du rôle cancérogène de l'amiante .

- la topographie du cancer bronchique chez l'asbestosique est particulière par la plus grande fréquence de l'atteinte lobaire inférieure .

HUEPER (réf 26), sur 130 cas, trouve environ 80% d'atteinte de ce lobe alors qu'elle n'est pas habituelle (1/3 des cas) dans le cancer bronchique en général .

- l'étude histologique à montré:

d'une part une fibrose associée en général discrète;

d'autre part une atteinte souvent multi-nodulaire (GLOYNE, LYNCH et SMITH);

enfin, une répartition histologique sans particularité avec un nombre prédominant de formes épidermoïdes.

MESOTHELIOMES ET AMIANTE

De tous les chapitres de la pathologie de l'amiante celui des mésothéliomes est sans doute celui qui a soulevé ces dernières années le plus de contreverses . En effet, depuis les premières observations de WAGNER relatant 33 cas de mésothéliomes pleuraux, tumeurs relativement rares, dans la seule province du Cap où l'on extrait le crocidolite, de nombreuses autres observations suggèrent que non seulement le crocidolite mais également le chrysotile sont mis en cause dans le développement de mésothéliomes de la plèvre et du péritoine. Seul, l'antophyllite, extrait en Finlande, ne semble pas dangereux (KIVILUOTO et NEURMAN) (réf 31).

En effet, la comparaison du nombre des mésothéliomes survenus chez des travailleurs de l'amiante avec la fréquence moyenne du mésothéliome est significative :

- Dans les mines de chrysotile du Québec, sur 2457 décès, MAC DONALD (réf 37) a constaté 3 mésothéliomes, soit 0,123%. Dans une étude ultérieure comportant 771 décès, 2 mésothéliomes, soit un pourcentage moyen de 0,155% ,voisin des chiffres habituels.

- De son côté VIGLIANI (réf 46), sur 172 décès d'asbestosiques du Nord de l' Italie (mine de chrysotile et usine de transformation), constate 3 mésothéliomes soit 1,8%, taux nettement plus élevé que le taux moyen de mésothéliome qu'il a calculé dans la même région (0,30% sur 24.700 autopsies).

- Chez les travailleurs de l'amiante de Dresden, JACOB et ANSPACH (réf 28) constatent un taux de 4% alors que dans la population de la région de Hambourg LALQUEN obtient un taux moyen de 0,56%.

- Enfin SELIKOFF (réf 43), qui évalue à 1/10 000 la fréquence moyenne du mésothéliome, sur 380 décès survenus dans une entreprise New-Yorkaise, constate 22 mésothéliomes, soit 5,8%.

- Il résulte de ces données des pourcentages variant d'une étude à l'autre, variations qui peuvent s'expliquer par les différents types d'amiante utilisés et que nous retrouverons dans les différentes expérimentations effectuées .

<u>Quelles sont les modalités de survenue du mésothéliome</u> ?

- une exposition légère est aussi dangereuse qu'une exposition très importante comme l'a montré WEBSTER (réf 49).

- l'exposition peut parfois être de très courte durée mais la moyenne est autour de 20 ans .

- par contre le mésothéliome peut apparaitre plusieurs dizaines d'années après la fin de l'exposition .

- il semble démontré, en ce qui concerne le mésothéliome, que les habitudes tabagiques des sujets travaillant dans l'amiante n'influencent pas le risque .

QUE CONCLURE ?

De nombreux cas de carcinomes bronchiques ont été décrits chez les travailleurs de l'amiante présentant en général une asbestose associée . Des taux variant de 10 à 15% sont cités par la majorité des auteurs . Ces taux sont anormalement élevés notamment chez la femme, et le rôle cancérogène de l'amiante est en général admis . Nombre d'observations françaises et étrangères sont imputables aux poussières d'amiante .

- Ces mésothéliomes ,plus souvent pleuraux que péritonéaux, peuvent survenir 20 à 40 ans après la fin de l'exposition et doivent être maintenant considérés comme un risque quasi spécifique de l'amiante mais indépendant de l'asbestose .

- Des différents types d'amiante, le crocidolite apparait comme le plus dangereux aussi bien pour l'homme que pour l'animal . Pour cette raison il fait l'objet d'une réglementation encore plus stricte dans le cadre de la réglementation eoncernant le travail de l'amiante au Royaume Uni (Guide de l'Asbestosis Research Council, 1969).

- Néanmoins, il est certain que de nombreux points sont encore obscurs, concernant le mode d'action des fibres d'amiante dans la cancérogénèse: l'expérimentation suggère le danger des fibres de dimensions supérieures à 5 η , dimensions influençant sans aucun doute l'épuration pulmonaire et le devenir des fibres dans l'organisme, mais aussi le rôle joué par les phénomènes d'absorption de produits cancérogènes par les fibres d'amiante, notamment par les hydrocarbures aromatiques et la présence d'impuretés métalliques . Ces constatations soulignent l'importance voire l'urgence de certaines recherches pour rendre plus efficace la prévention technique et médicale .

III- LE CHROME ET SES COMPOSES

La production et l'emploi du chrome et de ses composés ont considérablement augmentés ces 50 dernières années . Les mineurs de chromite, les ouvriers employés à la production de chromates mais aussi aux pigments chromiques, ceux occupés au chromage électrolytique des métaux et à de nombreuses autres industries - teintures, émaux, verre, batteries d'accumulateurs, photographie, acier, cuir, linoléum - se trouvent ainsi exposés à l'inhalation de poussières, de vapeurs de fumées.

Le fait que le chrome puisse être incriminé dans la génèse des cancers bronchiques a été et reste encore fort controversé .

LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

L'origine de cette hypothèse est ancienne et le premier cas fut décrit en Allemagne par PFEIL, en 1911. Ce n'est que 25 ans plus tard que ALWENS, BAUKE et JONAS , mais aussi GROSS et d'autres auteurs allemands, attirèrent l'attention sur la fréquence élevée des cancers pulmonaires chez les sujets exposés aux chromates . Les mêmes conclusions apparurent rapidement en ce qui concerne les pigments chromiques et SPANNAGEL, en 1953 (réf 26) a rassemblé 86 cas de cancer bronchique, ainsi que 4 cas de cancers des sinus survenus en Allemagne et dus à l'utilisation de chromates et de pigments chromiques .

CADOTSCH a également décrit 1 cancer du larynx chez un sujet exposé à l'acide chromique .

Aux Etats Unis, le premier cas fut décrit par HUEPER en 1946 et MACKLE et GREGORIUS en 1948, après une enquête menée dans 7 usines intéressées, rassemblèrent 42 cancers bronchiques sur 193 décès, soit près de 22%. HUEPER de son côté, évalue à 25% la part des cancers bronchiques dans les causes des décès des ouvriers exposés .

En Grande Bretagne, BIDSTRUP et CASE, dans une enquête portant sur 6 ans, constatent 12 cas de cancers bronchiques sur 59 décès soit 20%.

D'autres cas ont été publiés dans différents pays, notamment en Italie, en Tchécoslovaquie, en U R S S ainsi qu'en France (POIRIER et FAVRE) et le risque est évalué, pour l'ensemble des auteurs à 15 à 30 fois plus élevé que dans la population non exposée .

Un certain nombre de particularités sont à noter dans ces cancers du poumon liés aux dérivés du chrome :

1°) L'atteinte respiratoire n'est pas exclusivement localisée aux bronches. Ainsi HUEPER (réf 26) sur 187 cas rassemblés constate :

- 180 cancers bronchiques
- 5 cancers des sinus
- 1 cancer du nez
- 1 cancer du larynx

2°) Des cancers de tissus autres que respiratoires sont également signalés : WELZ (réf 26) a signalé un cas de cancer chez un ouvrier présentant un eczéma dû au chrome, alors que STUPPLER et Mc DOUGAL (réf 26) signalent le développement de sarcomes osseux .

3°) D'autres stigmates de l'exposition aux composés du chrome sont fréquemment rencontrés (eczéma, bronchites chroniques, sinusites, perforation de la cloison nasale, ulcères gastriques).

4°) Le degré de solubilité semble influencer considérablement le risque de survenue d'un cancer bronchique . Les composés du chrome hexavalent seraient moins dangereux que les composés trivalent insolubles . C'est ainsi que seraient inoffensifs : le chromate de plomb et le chromate de zinc, les bichromates et l'acide chromique, ces deux derniers provoquant pourtant fréquemment des ulcérations des doigts et du cartilage de la cloison nasale . Serait par contre cancérogène : un chromate insoluble à

chrome trivalent, résidu de la transformation des minerais de chromate en bichromate de sodium (ALBAHARY). Ce résidu insoluble provoquerait des lésions inflammatoires et des adénopathies évoluant vers le néoplasme (réf 41).

5°) D'autres éléments ont été rassemblés (HUEPER):

- le rôle du tabac n'a pu être nettement mis en évidence, et la consommation de tabac des sujets exposés est sensiblement la même que celle de l'ensemble de la population ;
- dans plus de la moitié des cas, il s'agit de sujets de moins de 40 ans;
- dans 60% des cas, la durée d'exposition a été inférieure à 20 ans . Elle parait plus courte chez les ouvriers exposés aux pigments chromiques atteints de cancers bronchiques ;
- le temps de latence est très long : dans 70% des cas il est compris entre 11 et 30 ans ;
- enfin l'examen histologique montre une prédominance des formes anaplasiques

LES DONNEES EXPERIMENTALES

Elles sont assez déconcertantes

- L'inhalation de poussières de chrome, de pigments chromiques et d'oxydes de chrome par différentes espèces animales ne s'est pas montrée cancérogène pour les bronches (GROSS, BAETJER et HUEPER).
- L'injection intratrachéale de chromate de zinc et de potassium et de chromate de baryum chez la souris a également été négative (BAETJER) et celle de chromate de strontium (1 cas sur 49) et de chromate de calcium (2 cas sur 79) par HUEPER peu significative .

Reprenant l'expérimentation en 1960 HUEPER et PAYNE(réf 27) administrant par voie pleurale et intramusculaire différents composés trivalents et hexavalents du chrome, obtiennent à des degrés variables allant de 3 à 75% des animaux traités des sarcomes et des carcinomes aux points d'injection, et constatent que ces différences s'expliquent par le degré variable de solubilité de ces composés .

HUEPER conclut que c'est le degré de solubilité et non la valence du chrome qui influe sur son action cancérogène. Pour lui, et contrairement à l'opinion émise par SPANNAGEL, le chrome hexavalent comme le chrome trivalent ont une action cancérogène. Leur différence d'action s'explique sans doute par le fait que certains chromates s'éliminent plus lentement et exercent donc une action plus prolongée sur les tissus .

Aucun co-cancérogène n'est nécessaire à cette action à l'origine de laquelle HUEPER évoque un processus immunologique comparable à celui qui est produit par certains cancérogènes connus (3-4 benzo-pyrène, 1,2 dibenzanthracène). Ces éléments ont pu être confirmés par la découverte d'anticorps spécifiques chez certains travailleurs exposés au chrome .

Il est certain qu'il s'agit là d'arguments de poids, bien qu'encore insuffisants, en faveur de l'action cancérogène du chrome et de ses composés .

IV- LE NICKEL

L'exposition aux poussières, aux fumées, aux vapeurs de nickel métalliques , de sels de nickel et de nickel carbonyle concerne un grand nombre d'industries . L'extraction et le grillage du minerai, la préparation du nickel par le procédé de MOND au nickel-carbonyle, le raffinage du nickel par des procédés d'électrolyse, son emploi dans la fabrication d'alliages (fabrication d'acier inoxydable, d'appareils électriques, d'appareillage de précision, dans l'horlogerie, la miroiterie) dans l'industrie du pétrole, (craking, désulfuration des produits du pétrole), le nickelage électrolytique des métaux, apparaissent comme les opérations les plus dangereuses .

Le danger cancérogène du nickel dans l'industrie a été évoqué principalement en Angleterre et en Norvège .

LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

En 1937, BAADER attire le premier, l'attention sur les cancers professionnels du nickel. Entre 1934 et 1936, il observe en effet 32 cas de cancer bronchique .

En 1938, AMOR au VIIème Congrès International des accidents et maladies professionnelles insiste sur la proportion importante de tumeurs de l'ethmoïde, du naso-pharynx, des bronches chez les ouvriers du nickel.

1- L'exposition au nickel-carbonyle

C'est le procédé le plus incriminé dans la génèse des cancers respiratoires dus au nickel .

En Angleterre, dans une usine de Clydach utilisant le procédé Mond au nichel-carbonyle, DOLL (réf 13) entre 1923 et 1958 rassemble

131 cancers bronchiques et 62 cancers du nez, soit respectivement 5 fois plus et 150 fois plus que dans la population non exposée . Tous ces ouvriers avaient commencé leur emploi avant 1924, date à laquelle la reconstruction de l'usine avait permis d'apporter des améliorations techniques. La durée d'exposition moyenne était de 25 ans pour les cancers bronchiques .

2- <u>Le procédé MOND n'est pas le seul en cause</u> .

SAKNIN en URSS (réf 42) dans les mines de l' Oural oonstate une mortalité par cancer bronchique 23 fois plus élevée que dans la moyenne de la population et le cancer pulmonaire représente la cause la plus fréquente de décès . La plupart de cas enregistrés l'étaient chez des travailleurs employés au grillage du minerai et à l'extraction du cobalt et qui étaient exposés à des sulfures et à des oxydes de nickel, ainsi qu'à des poussières de cobalt et d'arsenic. L'ancienneté professionnelle était en moyenne de 13 ans.

En Norvège, 5 cas ont été décrits dans une usine utilisant un procédé électrolytique (réf 13).

En France, BOURASSET et GALLAND(réf 2), ont publié en 1966 1 cas de réticulo-sarcome des fosses nasales chez une ouvrière procédant au nickelage électrolytique l'exposant à des vapeurs et des gouttelettes de sels de nickel. La période de latence était de 5 ans .

3- <u>Des résultats discordants ont été publiés</u> :

En Allemagne,(CAROZZI, GOLDBLATT ,OETTEL) où aucun cas de cancer n'a été observé chez les ouvriers utilisant le nickel-carbonyle (réf 26).

Ainsi qu'aux Etats Unis, où aucune fréquence anormale n'a été observée bien que l'utilisation industrielle du nickel soit très développée .

Comment les expliquer ?

1°) Le rôle des impuretés a été évoqué par de nombreux auteurs: AMOR suggère que l'agent cancérogène est l'arsenic, présent à l'état de traces (2%) et l'acide sulfurique que l'on utilisait, retrouvé dans les poussières calcinées (MORGAN). Néanmoins ces faits sont contredits par l'absence de signes d'arsenicisme chronique et WILLIAMS a trouvé 2 cas où le taux de nickel était élevé dans les bronches alors qu'il n'y avait pas d'arsenic . Par ailleurs, MORGAN a trouvé des taux analogues après la suppression de l'utilisation d'arsenic à partir de 1923. Le rôle des impuretés radioactives a également été évoqué (AMOR) mais les cancers observés étaient différents de ceux constatés chez les mineurs du SCHNEEBERG et du JOACHIMSTAHL.

Seul le nickel parait le dénoninateur commun aux différents cas publiés.

2°) Enfin la grande latence de ces cancers " provoqués" peutexpliquer les résultats négatifs obtenus .

LES DONNEES EXPERIMENTALES

Sans être concluante l'expérimentation apporte des résultats très positifs (HUEPER).

- Le nickel métallique (HUEPER et PAYNE)

- par inhalation prolongée chez le rat et le cochon d'inde à fait apparaitre au niveau des bronches des réactions adénomateuse et néoplasiques .

- l'introduction intramusculaire et intrapleurale de fine poudre de nickel métallique obtenu à partir de nickel-carbonyle a déterminé l'apparition de sarcomes dans le tissu sous cutané dans le médiastin et dans les bronches .

Les sulfures et oxydes de nickel

déterminent l'apparition de sarcomes chez le rat par voie sous-cutanée (GILMAN) et chez le rat et la souris par voie intramusculaire (JASMIN, NOBLE et CAPSTOCK).

L'inhalation de nickel carbonyle
s'est montrée cancérogène pour les bronches de rats en 24 à 27 mois (SUNDERMAN, XVIème Congrès International de Médecine du Travail de Tokyo, 1969).

QUE CONCLURE ?

Les données cliniques et expérimentales font du nickel -carbonyl un corps dangereux dont l'action cancérogène est fortement suspecte et même reconnue dans certains pays (Grande Bretagne).

En ce qui concerne les autres composés du nickel les résultats sont moins nets, mais toutefois suffisants pour mettre en route des mesures de protection, afin de réduire au maximum l'inhalation de ces corps par les travailleurs exposés à leur contact, et instituer une surveillance médicale attentive .

V- L'ARSENIC

L'action cancérogène de l'arsenic est évoquée depuis fort longtemps et c'est en 1920 que AYRTON publie à Paris le premier rapport sur ce sujet .

Cependant si l'existence de cancers cutanés d'origine arsenicale est en général admise, bien que non reconnue par le législateur, celle des cancers viscéraux et pulmonaire reste encore discutée par beaucoup.

LES DONNEES CLINIQUES.

Déjà en 1920 POZZI publie une étude sur les cancers pulmonaires survenant chez des mineurs de cobalt du Schneeberg et évoque une corrélation entre les poussières arsenicales présentes dans ces mines et le taux élevé de cancer broncho -pulmonaires .

En 1948, HILL et FANING publient une étude sur les causes de la mortalité dans une usine anglaise fabricant des insecticides arsenicaux (réf 13).

- entre 1910 et 1943, 75 décès furent constatés soit une mortalité de 29,3% contre 12,9% pour les autres travailleurs manels de la région . Ce taux était encore plus élevé pour les employés du département chimique de l'usine exposés aux poussières arsenicales .
- cette mortalité élevée était surtout le fait du cancer (22 cas) et deux localisations paraissent anormalement fréquente par rapport aux statistiques générales :

- le cancer cutané (3 cas au lieu de 0,1).
- le cancer respiratoire (7 cas au lieu de 1)
- en faveur de l'étiologie arsenicale de ces lésions deux éléments :

- le taux élevé d'arsenic dans l'atmosphère des locaux de travail ;
- les signes d'arsenicisme chronique associés dans la majorité des cas.

Depuis de nombreux autres cas de cancers attribués à des dérivés arsenicaux ont été décrits :

- non seulement des cancers respiratoires, dont nous avons réuni les principaux cas dans un tableau, d'où se dégagent les notions suivantes :

  - la localisation bronchique , si elle apparait comme la plus fréquente, n'est pas exclusive et des cancers des voies aériennes supérieures peuvent être observés (nez, sinus, larynx) associés ou non au cancer bronchique .

  - le cancer respiratoire est fréquemment associé à des lésions cutanées (kératite palmo-plantaire et cancers cutanés) .

PRINCIPAUX CAS DE CANCERS BRONCHIQUES ATTRIBUES AUX DERIVES ARSENICAUX

Sites et nombre					durée exposition	Profession	Auteurs
nches	Larynx	Nez sinus	kératose	cancers cutanés			
6	1					insecticides	Hill Faning 1948
1			1	1		vignerons	Pein. 1943
7						fondeurs	Snegireff Lombard 1951
	1					insecticides	Dérobert Hadengue 1952
19			1		5	mine d'or	Osburn 1957
9			9	4	17	vignerons	Braun 1958
17					20	pesticides	Akasaki 1960
8			6		3-8	vignerons	Hess 1956
19	1	2	19	9		vignerons	Roth 1956-1958
45			45		8-45	fondeurs	Rockstroh 1959
8				1		vignerons	Leibegott 1950
8						vignerons	Koelsch 1958
2			1	1		insecticides	Hueper 1961
2			2				Scheldonnetl 1953
2				2			Franck 1950
1				1		traitement arsenical	Berlin Tager
4			4			vigneron	Galy Touraine 1963
1				1		vigneron	Poirier

De nombreux auteurs ont signalé cette association . Citons les travaux de ROTH (réf 26) qui observe dans 42% des cas de cancer pulmonaire survenus chez les vignerons de Moselle des signes d'arsenicisme chronique

- Mais aussi d'autres localisations viscérales rassemblées notamment par M. LARRODE dans sa thèse (réf 33) au sujet de 650 cas de cancers d'origine arsenicale . D'après cette étude, le cancer pulmonaire apparait comme la localisation la plus fréquente .

Au XVIème Congrès de médecine du travail de Tokyo en 1969, LEE et FRAUMENI (réf 34) publient les résultats d'une enquête portant sur 8047 ouvriers fondeurs exposés aux dérivés arsenicaux entre 1938 et 1963.

- Ils observent 147 cas de cancers du poumon, alors que le chiffre attendu d'après une enquête effectuée chez les sujets témoins non exposés de la même région était de 44,7 soit près de 3 fois plus de cancer du poumon chez les sujets exposés .

- Ils constatent que le risque est d'autant plus élevé que l'exposition est plus longue, et parmi les fondeurs exposés depuis plus de 15 ans, la fréquence des cancers du poumon était jusqu'à 8 fois plus élevée .

LES DONNEES EXPERIMENTALES

En dépit de nombreuses tentatives d'induction de cancer chez différents animaux de laboratoire et par différente voies, par administration de dérivés arsenicaux, aucun résultat vraiment significatif n'a encore pu être mis en évidence .

QUE CONCLURE ?

Pour cette raison et à la lumière de données uniquement épidémiologique, le rôle cancérogène des dérivés arsenicaux n'apparait-il pour beaucoup que fortement suspect .

Cependant pour HUEPER (réf 26) le rôle de l'arsenic dans la survenue d'un cancer bronchique repose sur 4 arguments :

- exposition professionnelle durant une période prolongée à des taux élevés d'arsenic.
- période de latence conforme à celle des autres cancers d'origine professionnelle .
- présence de signes cliniques d'arsenicisme chronique avec des taux excessifs d'arsenic dans les selles, les urines, le sang, les phanères, même après la fin de l'exposition .
- existence de plusieurs cancers affectant le même organe; existence de cancers siégeant sur les organes directement exposés: (peau) ou intéressés dans le métabolisme de l'arsenic.

A ses yeux , de tels arguments sont suffisants pour reconnaître l'action cancérogène de l'arsenic chez l'homme, et l'échec de l'expérimentation animale ne fournit aucune preuve contraire à cette conclusion .

VI- LE FER

Le fer est de loin le plus répandu des métaux utilisés dans l'industrie et nombreux sont les groupes professionnels exposés au inhalations de poussières de fer ; d'oxyde de fer, d'hématite . Nous en retiendrons principalement 2 groupes: les mineurs et les métallurgistes .

Les oxydes de fer retenus dans les bronches de tels ouvriers déterminent une fibrose pulmonaire appelée sidérose . Les mineurs d'hématite peuvent développer une silico-sidérose car l'hématite renferme 10-12% de silice .

De nombreux auteurs signalent la fréquence élevée de cancers bronchiques chez les sujets exposés : le fer doit-il être considéré comme cancérogène ?

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1- Le cancer bronchique chez les métallurgistes a fait l'objet de nombreux travaux .

En 1938 TURNER et GRACE attirent l'attention sur la plus grande fréquence du cancer bronchique chez les métallurgistes du comté de Shefields. Il s'agit essentiellement de fraiseurs, aléseurs et d'ajusteurs.

Ces résultats sont confirmés par KENNAWAY chez les tourneurs sur métaux dans une enquête portant sur l' Angleterre et le Pays de Galles entre 1921 et 1938 (réf 13). En 1947, il constate 2,25 fois plus de cancers pulmonaires chez les métallurgistes que dans le reste de la population .

D'après DOLL (réf 13) dans une étude générale des registres de la mortalité professionnelle en Angleterre et au pays de Galles entre 1930 et 1932, les mouleurs et couleurs sur métaux, les ouvriers des fours et fonderies, occupent la 4ème et la 5ème place dans la liste des emplois à haute mortalité par cancer pulmonaire .

Cependant HUGUENIN et FAUVET (réf 41) pensent qu'il faut tenir compte des inhalations de fines gouttelettes d'huile de coupe qui contiennent des particules métalliques .

Les travaux de KENNAWAY, de BIDSTRUP et de Mc MAUGHIN et HARDING confirment cette hypothèse . Ces derniers comparent le nombre de cancers du poumon dans 2 groupes de travailleurs du fer et constatent que le nombre de cancers bronchiques est plus élevé chez les limeurs et les ouvriers des coutelleries .

2°) Chez les mineurs de fer

Dans les mines de fer du West Comberland: BONSER, FAULDS et STEWART en 1955 sont les premiers à attirer l'attention sur la fréquence particulièrement élevée des cancers bronchiques de ces mineurs entre 1932 et 1955, ils ont constaté sur 192 autopsies de mineurs de fer, 17 cas de cancer bronchique soit 8,85% alors que chez des sujets non exposés de la même région ils n'en retrouvent qu'environ 2%.

Toutefois, SUTHERLAND attribue ce taux élevé à une consommation plus grande de tabac car ces mineurs sont en général de grands fumeurs.

Alors que DOLL invoque le rôle de la silicose .

- Chez de nombreux mineurs de fer du bassin de Lorraine des résultats comparables sont observés à partir de 1960.

BRAUN, GUILLERN, PIERSON et SADOUL à la Société de Médecine de Nancy en 1960 publient les résultats suivants :

- sur 1095 mineurs de fer: 36 cancers bronchiques, soit: 3,3%
- sur 940 non mineurs : 19 cas, soit: 1,5%.

MONLIBERT et ROUBILLE, à la Société de Pathologie respiratoire en 1960 publient les résultats d'une enquête portant sur 10.000 métallurgistes et 10.000 mineurs de fer: ils constatent 2 fois plus de cancers bronchiques chez les mineurs (64 cas contre 28). Recherchant l'existence d'un facteur expliquant cette différence ils constatent 10 fois sur 64 l'association cancer et silico-sidérose .

BRAUN et GUILLERM avaient de même observé la plus grande fréquence des cancers bronchiques chez les mineurs de fer pneumoconiotiques que dans les autres pneumoconioses et en particulier dans la silicose qui ne parait pas prédisposer au cancer (réf 41).

KESSLER dans sa thèse (réf 30) regroupe 225 cas de cancers bronchiques chez les mineurs de fer du bassin de Lorraine et les compare à 850 cas observés chez les non mineurs .

Il constate :

1°) La plus grande fréquence du cancer bronchique chez les mineurs de fer que dans les autres groupes professionnels (cf tableau)

2°) Le rôle indéniable du tabac/car d'une part les mineurs de fer de Lorraine sont de grands fumeurs .

d'autre part, très peu de mineurs de fer atteints de cancer bronchique ne fument pas (1,45%) alors que chez les mineurs non atteints du cancer 18,8% ne fument pas .

3°) La plus grande fréquence des formes anaplasiques chez les mineurs (43,8%) que chez les non mineurs (28,1%).

4°) Le nombre de cancers bronchiques semble indépendant du nombre de pneumoconioses reconnues dans chaque mine .

REPARTITION DE CANCER BRONCHIQUE DANS LES DIFFERENTS
GROUPES PROFESSIONNELS DE LORRAINE

Groupes professionnels	% cancer bronchique / % dans la population active	Indice de morbidité par cancer bronchique
mineurs de fer	17,3/4,98	3,47
transports terrestres	8,7/4,5	1,94
ind. polygraphiques	0,8/0,7	1,44
ind. de transformation	24/ 20,5	1,17
bâtiments publics	11,2/12,5	0,89
services publics, armée administration	9,5/12	0,79
agriculture-fôrets	9,7/11,8	0,73
ind. métallurgique	11,3/17,5	0,64
Ind; textile	4 / 6,4	0,62
commerces, banques assurances	6,9/11,6	0,39
verrerie	0,8/ 2,2	0;32

LES DONNEES EXPERIMENTALES

CAMPBELL en 1940 par inhalation de poussières d'oxyde de fer chez la souris obtient 32,7% de cancer bronchique contre 9,6 dans la série de contrôle (réf 26).

HUEPER et PAYNE de leur côté, par injection intramusculaire et intra pleurale de poussières de fer observent bien des granulations renfermant des dépôts de fer, mais ne constatent pas d'évolution maligne (réf 26).

Par contre plusieurs auteurs confirment l'action cancérogène du fer lorsqu'il est associé à d'autres facteurs d'irritation :

SAFFIOTTI ainsi que CEFIS, KOLB et GROTE (réf 26) ont obtenu des cancers bronchiques chez le hamster en associant l'oxyde de fer, administré par voie endotrachéale, au 3-4 benzopyrène et au 7-12 diméthyl-benzanthracène.

De nombreux travaux ont été concluants avec le complexe fer-dextran (RICHMOND, HADDOW et HERNING-ZOLLINGER): en effet des sarcomes au point d'injection ont été obtenus dans différentes espèces mais on sait par ailleurs que certaines macromolécules hydrosolubles injectées seules peuvent induire le développement de sarcome in situ.

QUE CONCLURE ?

Bien que les données épidémiologiques soulignent la plus grande fréquence du cancer bronchique chez les mineurs de fer, l'action cancérogène du fer ne peut être démontrée de façon formelle .

Il semble d'ailleurs que le fer, normalement présent dans l'organisme, ne soit pas cancérogène dans les conditions habituelles.

Néanmoins dans l'industrie, le fer semble intervenir comme véhicule de produits cancérogènes notamment d'hydrocarbures polycycliques dont il accentuerait les effets au niveau de la muqueuse bronchique (HUEPER).

VII- AUTRES METAUX

D'autres substances minérales ont été évoquées dans l'étiologie des cancers bronchiques, principalement parce que des tumeurs ont pu être observées expérimentalement aux points d'injection.

Très peu ont pu être confirmées comme cancérogènes en clinique humaine .

LE BERYLLIUM

Les pneumopathies aigues et chroniques dues au béryllium sont bien connues et font d'ailleurs l'objet d'une réparation au titre des maladies professionnelles en France .

Mais le rôle cancérogène du béryllium est évoqué depuis l'obtention d'ostéosarcome par injection intraveineuse ou inhalation de différents composés du béryllium (réf 26) puis celle de cancers pulmonaires par inhalation prolongée de sulfate et d'oxyde de béryllium .

Quelques observations ont été publiées relatant la coexistence de bérylliose et de cancer bronchique sur des sujets autopsiés notamment par KAHLAU, HARDY et NIEMOLLER,et MANCUSO a récemment conclu au rôle favorisant des pneumopathies chimiques dues au béryllium dans la survenue de cancer bronchique (réf 38). Cependant que la présence de traces de béryllium dans la fumée de cigarettes est signalée par WILLIAMS et GARMON. La rétention de béryllium dans les bronches de ces sujets atteints de bérylliose joue certainement un rôle important et VORWALD et REEVES évoquent la formation de complexes avec les protéines contenues dans les noyaux cellulaires .

Les différents résultats semblent/cependant encore insuffisants pour conclure .

LE ZINC

Certains résultats expérimentaux sont signalés :

- MICHALOWSKI et BAGG (réf 26) ont obtenu des tumeurs testiculaires par injection in situ de chlorure et de sulfure de zinc .

- DVIZKOV (réf 18) a obtenu 15% de tumeurs 18 à 24 mois après injection endotrachéale, sous cutanée et intramusculaire, de poudre de zinc finement dispersée et de chlorure de zinc en solution .

Une enquête effectuée dans une mine de zinc suédoise a bien révélé une mortalité élevée par cancer bronchique chez les mineurs de fond (27,5 contre 2,1 pour une population témoin) mais d'autres investigations sont nécessaires .

LE COBALT

SCHINTZ et HEATH ont obtenu 17 sarcomes sur 30 animaux (réf 41). Mais aucun cas de cancer bronchique n'a été publié chez les ouvriers manipulant le cobalt .

LE CADMIUM

FAVINO et NAZARI (réf 20) ont obtenu des tumeurs leydigiennes chez le rat traité par le chlorure de cadmium .

KAZANITIS et HAMBURY ont obtenu des sarcomes après injection sous cutanées de sulfure de cadmium et d'oxyde de cadmium (réf 29).

LE MERCURE

Bien que DUCKREY, HAMPERL et SCHMAHL aient obtenu 5 sarcomes sur 39 rats avec le mercure métallique, les preuves sont là encore insuffisantes .

LE FLUOR

Expérimentalement la fluoration semble renforcer l'action cancérogène du diméthyl-benzanthracène et CECILIONO (réf 5) évoque le rôle des fluorures répandus dans l'atmosphère autour des grands centres sidérurgiques pour expliquer le nombre élevé de cancers pulmonaires dans la cité industrielle de Hamilton au Canada .

B- LES CORPS CHIMIQUES DE NATURE ORGANIQUE

Nous parlerons en premier lieu du tabac car sa consommation très répandue et son rôle favorisant bien établi dans la génèse des cancers du poumon en font un élément important dont il nous faut tenir compte .

Nous envisagerons ensuite les rapports de différentes pneumoconioses avec le cancer bronchique et en particulier celui de l'anthraco-silicose .

Nous insisterons sur l'action cancérogène de certains hydrocarbures aromatiques et sur celle de nombreux produits industriels en contenant, dérivés de la houille et du pétrole .

Enfin, nous signalerons d'autres corps plus récemment suspectés.

I- LE TABAC

Le rôle du tabac dans l'étiologie des cancers bronchiques a été suspecté par ADLER dès les premières observations qu'il a pu recueillir . Depuis cette date l'augmentation de fréquence du cancer bronchique va de pair, dans tous les pays, avec l'accroissement de la consommation de cigarettes et cette liaison solide, autrefois suspectée, est actuellement bien établie et repose sur de nombreux arguments :

1- Arguments cliniques

Le pourcentage de cancers bronchiques est significativement augmenté chez les fumeurs et sa fréquence est directement proportionnelle

au nombre de cigarettes fumées sans qu'il y ait à proprement parlé de seuil, comme le montrent ces deux enquêtes (réf 8).

	non fumeurs	>5 cig.	5 cig.	15 cig.	25 cig. et plus
mes	0,3%	4,6%	35,9%	35%	24,3%
mes	40,6%	13,7%	22%	9,5%	14,2%

(DOLL et HILL 1952-) répartition de la consommation journalière de cigarettes chez des sujets de 45 à 74 ans).

Non fumeurs	10-20 cig.	20-40 cig.	< 40 cig .
3,4	54,3	143,9	217,3

(HAMMOND et HORN 1958:taux de mortalité pour 100.000 en fonction de la consommation journalière de cigarettes).

Cette augmentation de fréquence est toutefois affectée d'un coefficient variable selon les conditions de tabagisme (réf 6):

- Le cancer bronchique est essentiellement l'apanage des fumeur de cigarettes .

- Le risque semble d'autant plus élevé à consommation égale:
- que l'usage du tabac a été précoce et les risques après sevrage ne se normalisen progressivement qu'en 5 à 10 ans,
- que la fumée est profondément inhalée
- que la combustion se fait rapidement
- que la cigarette est gardée à la bouche et rallumée entre deux bouffées .

2- Arguments expérimentaux

Cette relation tabac-cancer bronchique est encore étayée par des arguments expérimentaux (réf 8), les goudrons et condensats du tabac provoquent aisément des tumeurs variées chez l'animal et ce quelle que soit la voie d'administration .

Plus de 1200 substances ont par ailleurs été recencées dans la fumée de cigarettes et on y retrouve de nombreux cancérogènes, en particulier des hydrocarbures aromatiques dont le 3-4 benzopyrène et le diben-zanthracène .

Là encore il semble que l'effet toxique direct résulte d'une altération de l'appareil mucociliaire. Il en découle un dysfonctionnemen des mécanismes d'épuration et une action prolongée des différents agents d'agression qu'il s'agisse de polluants, atmosphériques ou professionne

II- PNEUMOCONIOSES ET CANCERS BRONCHIQUES

Nous avons déjà envisagé le rôle favorisant de l'asbestose dans la génèse des cancers bronchiques chez les travailleurs de l'amiante.

Chez les mineurs de fer, étudiés notamment par KESSLER dans sa thèse, le nombre de cancers bronchiques semble indépendant du nombre de pneumoconioses indemnisées .

Chez les mineurs de charbon, les différentes statistiques effectuées sur la fréquence du cancer du poumon dans cette profession (KENNAWAY, DOLL, GOLDMAN) ont mis en évidence des chiffres inférieurs au taux national de mortalité par cancer bronchique (réf 23). Les résultats d'autopsies ont pu confirmer ces données (JAMES).

Pour expliquer cette faible incidence du cancer bronchique chez les mineurs de charbon , des études portant sur la consommation de tabac ont été faites mais celle-ci semble identique chez les mineurs et les non mineurs .

Le rôle favorisant de la silicose dans la survenue du cancer bronchique a été longtemps un sujet de discussion .

Cette hypothèse soutenue par de nombreux auteurs repose principalement sur 4 arguments:

- d'une part parce que le dépistage intensif et justifié de la silicose, de la tuberculose, de leur association, par des examens radiologiques répétés a permis de mettre en évidence des images pseudo-tumorales et des cancers bronchiques.

- d'autre part, le dépistage du cancer pulmonaire chez les sujets exposés à certains produits dont l'action cancérogène était évoquée (fer, nickel, amiante, substances radio-actives etc...) a fait souvent apparaître la fréquence à des taux variables de silicates .

- par ailleurs, le rôle de l'irritation chronique des tissus par des phénomènes mécaniques, physiques ou chimiques dans la génèse des cancers a toujours été évoquée et l'exposition prolongée aux poussières de silice peut réaliser cette forme d'irritation chronique .

Enfin parce que l'étude histologique des lésions pulmonaires dépistées, qui seule permet un diagnostic précis , a révélé très souvent à côté des lésions de silicose, des aspects de métaplasie épithéliale de la muqueuse bronchique considérés en général comme des lésions pré-cancéreuses .

Les différentes enquêtes statistiques effectuées montrent des résultats assez discordants . Rassemblant les différents travaux effectués, HUEPER (réf 26) constate une incidence du cancer pulmonaire allant de 0,5% (EHRARDT) à 8% (KLOTZ, MITTMANN) avec une moyenne portant sur près de 13.000 cas de 3,11%.

Certains auteurs observent même une relation inverse entre le degré de silicose et le taux de cancer bronchique (MITTMANN, BAUER, BONSER, FAULDS et STEWART).

Les résultats expérimentaux sont également contradictoires mais il semble bien que l'irritation chronique causée par les silicates ne suffise pas, à elle seule, pour induire un processus néoplasique . Aussi la majorité des auteurs s'accordent-ils actuellement pour conclure à l'absence de corrélation entre la silicose et le cancer bronchique.

Les statistiques françaises des maladies professionnelles confirment cette notion puisque sur les 548 cas de silicoses indemnisées on relève :

472 cas de silicose non compliquée
72 silico-tuberculoses
4 silicoses associées à une autre affection .

Les pneumoconioses par poussières végétales/ne semblent pas non plus prédisposer au cancer . Notons toutefois que quelques cas isolés ont été décrits chez les mineurs (ROSOLINI et TARPINI).

III- LES HYDROCARBURES CANCEROGENES ET LES PRODUITS INDUSTRIELS EN CONTENANT

LES HYDROCARBURES CANCEROGENES

L'action cancérogène des hydrocarbures aromatiques est connue depuis longtemps, en tout premier lieu sur la peau: on se souvient des premiers cas décrits par PERCEVAL POTT chez les ramoneurs londoniens .

1- Cette action cancérogène a été confirmée expérimentalement par de nombreux auteurs (HUEPER. HENRY, KENNAWAY, ITCHIKAWA et YAMAGIWA).

Ces hydrocarbures cancérogènes appartiennent au groupe des benzanthracènes et de leurs dérivés. Citons notamment: ceux du 1-2 benzathracène tels le 3-4 benzopyrène qui est la cancérogène le plus utilisé, ainsi que ses dérivés le 1-2-5-6 dibenzanthracène, les diméthyl-benzanthracènes,le 5-9-10 triméthylbenzanthracène et le 20 méthylchlo-ranthrène qui est le plus puissant et le plus rapide (MATHE réf 39-). Ceux du benzophénanthrène.

PAYNE et HUEPER ont même démontré que l'action cancérogène est plus grande pour des doses répétées que pour une dose unique .

2- Cette action a été démontrée non seulement sur la peau mais aussi sur le tissu pulmonaire et SHABAD constate que 30% des rats qui recevaient du 7-12 diméthylbenzanthracène par voie endotrachéale avec de l'encre de chine développaient un carcinome bronchique en général épider-moïde . Pour cet auteur (réf 22) le développement de tumeur pulmonaire chez l'animal passe par 4 stades : hyperplasie diffuse irrégulière, prolifération nodulaire en foyers, adénomes ou papillomes, tumeurs malignes .

LES DERIVES DU CHARBON

Les produits de combustion et de distillation de la houille et du charbon constituent, surtout à haute température, une source importante d'hydrocarbures aromatiques dont beaucoup nous l'avons vu, ont une action cancérogène reconnue .

1- En tout premier lieu le goudron de houille

G. MATHE et J.L. AMIEL rapportent que dans certaines lignées de souris, l'administration de dérivés de goudron induit avec une très grande fréquence des tumeurs pulmonaires, alors que de telles tumeurs spontanées y sont inconnues. De nombreuses statistiques ont montré que le cancer du poumon est beaucoup plus fréquent chez les ouvriers exposés aux vapeurs de goudron :

- Une augmentation importante de la mortalité par cancer pulmonaire chez les ouvriers travaillant dans les fours à coke a été signalée par REID en Grande Bretagne et LLOYD aux Etats Unis (réf 36): la probabilité de cancer du poumon semble multipliée par 5 chez les ouvriers travaillant à temps complet sur la plate forme de chargement des fours à coke et le risque est doublé après 5 ans d'activité professionnelle .

- Les gaziers, qu'ils soient employés dans les gazogènes, le stockage ou la distillation du gaz, ont une mortalité par cancer bronchique qui a été retrouvée très élevée par de nombreux auteurs (réf 32) notamment par KENNAWAY en Grande Bretagne qui constate une mortalité par cancer bronchique multipliée par 2,5. Des résultats comparables sont obtenus par DOLL et par KURODA et KAWAHATA au Japon .

- Enfin signalons que DUROUX (réf 36) a constaté un cas indéniable de cancer bronchique chez un sujet travaillant au revêtement des chaussées par du goudron renfermant 0,5% de benzopyrène.

2- Une action comparable a été mise en évidence en U R S S pour la suie par SABAD, qui constate que la teneur en benzopyrène est beaucoup plus élevée dans les suies à grosses particules. Après administration intratrachéale de benzopyrène seul et de benzopyrène mélangé à la suie il constate que la suie finement dispersée retient le benzopyrène plus longtemps dans les poumons .

En France HUGUENIN et FAUVET ont attiré l'attention sur la fréquence élevée des cancers bronchiques chez les mécaniciens et chauffeurs de locomotives (Diesel ou à vapeur).

3) Enfin les risques cancérogènes liés au brai de houille ont été soulignés en U R S S et en Tchécoslovaquie. Notons que les cancers cutanés par brai de houille sont reconnus en France par le législateur .

LES DERIVES DU PETROLE

1- Cancer du poumon et pétrole

BAIRD aux Etats Unis (réf 1) sur une population de 15.437 travailleurs d'une compagnie pétrolière, ne constate pas entre 1935 et 1963 une fréquence de décès par cancer du poumon plus grande chez les travailleurs du raffinage que chez les autres travailleurs moins exposés à la pollution de l'air ou même que dans l'ensemble de la population .

2) Cancer du poumon et huiles minérales

Par contre il semble que leshuiles minérales, les lubrifiants, les huiles de coupe, surtout portées à haute températures, et dont l'action cancérogène pour la peau est maintenant admise, soient également cancérogènes pour l'épithélium respiratoire exposé à l'inhalation de fines gouttelettes ou de vapeurs .

En France, HUGUENIN et FAUVET en 1950 ont montré que sur 112 cancéreux bronchiques 32 avaient été exposés à des inhalations répétées et prolongées d'huiles minérales soit 28,5%:

18 métallurgistes
8 chauffeurs
5 mécaniciens
1 ingénieur

Des visites d'usines leur ont confirmé que les tourneurs, les ajusteurs, les fraiseurs-taraudeurs et les mécaniciens étaient exposés dans les ateliers à de véritables aérosols d'huiles chauffées et volatilisées renfermant des dérivés de l'anthracène et parfois chargées de particules métalliques .

Ils donnent en exemple un cas de cancer du poumon survenu après 10 ans chez un ouvrier affecté au graissage pulvérisation d'automobiles dans un garage .

Actuellement ces huiles subissent un raffinage spécial éliminant les hydrocarbures distillant au dessus de 370°c afin d'éviter la copulation de l'anthracène avec des composés aromatiques, cette réunion étant susceptible de former des cancérogènes .

3- Cancers du poumon et gaz d'échappement

- KAPLAN en 1959, dans une étude portant sur les causes de décès des employés de chemin de fer exposés aux inhalations de gaz d'échappement des moteurs diesel, n'avait pas constaté de mortalité excessive par cancer bronchique .

- Par contre HUEPER (réf 26) constate que 75% de tous les cancers bronchiques survenus chez les employés de chemins de fer de 2 grandes compagnies américaines sont observés chez ceux qui travaillent sur les machines

Enfin d'après CHOVIN et ROUSSEL, les gaz d'échappement des véhicules à moteurs, à partir desquels on a pu par badigeonnage reproduire des cancers cutanés, sont avec les suies de charbon les polluants de l'air les plus riches en corps cancérogènes .

IV- AUTRES CORPS FORTEMENT SUSPECTS

LES ETHERS HALOGENES

Ils sont largement utilisés dans l'industrie comme intermédiaire de synthèse organique pour le traitement des textiles et pour la production de polymères ainsi que dans la préparation de résines échangeuses d'ions . Une enquête récente, publiée par FIGUERDA et WEISS en Grande Bretagne a permis de mettre en évidence un accroissement de la fréquence des cancers bronchiques au cours de la surveillance d'un groupe d'ouvriers travaillant dans une usine où est utilisé le chlorométhyl-méthyl-éther ou C M M E .

L'expéri mentation a confirmé le rôle cancérogène de ce produit chez la souris ainsi que de nombreux autres composés d'alcoylation notamment l'éthylcarbamate ou uréthane (MATHE).

Cependant c'est le bis-chlorométhyl-éther ou B C M E qui apparait le plus puissant cancérogène et le danger encouru par l'exposition professionnelle à ce produit est souligné par de nombreux auteurs .

L'HUILE ISOPROPYLE

WEIL, SMITH et NALE aux Etats Unis, ont observé en 1952, 6 cas de cancers respiratoires sur 75 ouvriers , dans une usine de fabrique de cette huile .

Cette action cancérogène estégalement évoquée par FAUVET et BAADER .

ENCRE D'IMPRIMERIE

En Suéde ASK-UPMARK, en 1955, observe sur 125 cas de cancers bronchiques, 6,4% d'ouvriers imprimeurs .

L'expérimentation a permis de mettre en évidence l'action cancérogène de certains types d'encre (SLEINBRUCK-CARTIER) sans pouvoir mettre en évidence la nature de la substance responsable .

LES HYDROCARBURES CHLORES

Le D D T notamment est suspecté d'avoir une action cancérogène pour le poumon (HUEPER).

LES O AMINO AZOTOLUENE

Utilisé dans la production du rouge soudan 2 B est très cancérogène et son usage est interdit en U R S S.

L'HYPERITE

YAMADA et WADA en Inde ont souligné la fréquence élevée des tumeurs malignes de l'appareil respiratoire d'origine professionnelle dues au gaz toxiques et notamment à l'ypérite .

		Amiante	Chrome	Nickel	Arsenic	Fer	Dérivés de la houille et pétrole
résultat clinique	Cancer bronchique	+	+	+	+	+	+
	Mésothéliome		+				
	voies aériennes supérieures		+	+			
	particularités associées	asbestose			arsenicisme chronique	sidérose	
groupes professionnels		ind. textile isolation calorifugeage	chromage élec-trolytique pigment chromique	nickel carbonyle nickelage élec-trolytique	vignerons insecticides fondeurs	métallurgistes mineurs	métallurgistes chauffeurs mécaniciens
	inhalation	cancer bronchique toutes fibres	0	nickel carbonyle	0	fer plus 3-4 benzopyrène	hydrocarbures cancérogènes
	inj. intrapleu-rale	mésothéliome sur-tout crocidolite		nickel métallique	0		
	inj. parentéale		chromates insolubles		0		
	inj. sous-cutanée		chromates insolubles	sels de nickel	0	fer dextran	cancers cutanés
réparation		Grande Bretagne Etats Unis Allemagne Afrique du Sud	Allemagne Etats Unis	Grande Bretagne (nickel car-bonyle)			France: cancer cutané par brai de houille

CARACTERES GENERAUX ET DIAGNOSTIC

Affection dont on a pu voir la fréquence s'accroître considérablement depuis 30 ans, le cancer broncho-pulmonaire reste redoutable car latent, sans aucune symptomatologie, durant une longue période de son évolution: cette phase de latence est telle que dans un certain nombre de cas, ce sont déjà les signes d'extension ou de diffusion qui vont être les premiers symptômes ,

c'est dire l'importance du dépistage

PARTICULARITES CLINIQUES

1) Période de latence

Elle est généralement longue en ce qui concerne les cancers pulmonaires d'origine professionnelle encore que très variable, mais en moyenne de 15 à 30 ans. Dans certains cas toutefois elle peut être plus courte, inférieure à 10 ans . Il faut donc prévoir, pour dépister ces cancers, une surveillance médicale prolongée très longtemps après la fin de l'exposition au risque .

2) La durée d'exposition

Elle est également très variable . Elle est en moyenne supérieure à 10 ans mais nous avons vu que pour certains produits, elle peut être plus courte (chrome notamment) et même brève en ce qui concerne l'amiante où l'exposition n'est parfois affirmée que par la présence de corps asbestosiques au sein de la tumeur .

3) Les 1er signes cliniques (réf 21)

Nous l'avons vu, ils sont longtemps absents; dans la majorité des cas ils sont minimes, surtout dans les localisations périphériques et il s'agit de symptômes d'emprunts d'une grande banalité de type bronchitique, broncho-pneumonique ou suppuratif .

Dans ces cas, c'est essentiellement l'évolution batarde et récidivante qui, jointe aux images radiologiques, apporte la suspicion.

L'hémoptysie n'est qu'une fois sur 10 le symptôme initial . Elle évoque d'emblée le cancer .

Le sifflement bronchique ou wheezing est un bon signe mais peu fréquent .

4) Le terrain (réf 4).

Il est fondamental pour le dépistage et le diagnostic du cancer du poumon:

- dans la grande majorité des cas, il s'agit d'homme (94,2%) et on compte 1 cancer du poumon chez la femme pour 16 chez l'homme .
- dans la grande majorité des cas il survient au delà de 40 ans, en moyenne entre 55 et 65 ans .
- dans la grande majorité des cas, il survient chez des grands fumeurs et nous avons vu dans l'enquête de DOLL que le risque de cancer au poumon est beaucoup plus élevé au delà de 5 cigarettes par jour par rapport au non fumeur .
- enfin, l'attention sera d'autant plus éveillée que l'on retrouvera une pathologie pulmonaire antérieure :

Fibrose et cancer (réf 35)

LESOBRE et OURY soulignent la fréquence de l'association fibrose interstitielle diffuse et lésions de l'épithélium alvéolaire et certains auteurs pensent que ces lésions sont de véritables lésions précancéreuses. SPAIN effectue même le rapprochement entre la cirrhose et la fréquence du cancer du foie .

Nous avons vu la place de la fibrose interstitielle dans diverses associations: silicose, anthracose et cancer;

sidérose et cancer
asbestose et cancer .

Tuberculose et cancer (réf 21)

L'association tuberculose et cancer bronchique se retrouve dans 8 à 10 % des cas en France et bien souvent la tuberculose est contemporaine du cancer et pourrait s'expliquer par une diminution des défenses immunitaires .

Rôle des infections broncho-pulmonaires (réf 35)

SHAPIRO et BAWER sur 121 cas retrouvent des atteintes pulmonaires antérieures dans 62% des cas .

FINKES observe: dans 50% des cas des antécédents de bronchite chronique
dans 77% des cas des antécédents de pneumopathies grippale ou bactérienne .

Le cancer sur cicatrice (réf 21)

C'est une notion classique, qu'il s'agisse de cicatrices d'infarctus pulmonaire, de tuberculose, ou de réactions à corps étrangers (projectiles).

IMPORTANCE DU DEPISTAGE RADIOLOGIQUE

En ce qui concerne la pathologie pulmonaire, elle n'est plus à démontrer . Dans le cadre du dépistage radiologique du cancer du poumon nous soulignerons cependant 2 points :

- d'une part l'intérêt d'un diagnostic précoce pour l'opérabilité et la survie à long terme de ces malades .

- A CALVIAK dans sa thèse (réf 4), sur 800.000 examens pratiqués entre 1961 et 1970 à la Caisse Primaire Centrale d' Assurance Maladie de la Région Parisienne découvre 69 cas de cancer primitif des bronches soit 8,6 0/000 et 27 cas de cancers secondaires et souligne la gravité de cette affection en constatant une survie de 5 ans de 5 à8%.

- M. DELORD (réf 10) souligne le taux d'opérabilité 2 fois plus élevé si le diagnostic est effectué avant les premiers symptômes et la survie plus longue de 6 à 7 ans .

- D'autre part les modalités de ce dépistage sur lesquelles insistent J. NIVEAU, J. DECHOUX et E. RISSIER à la Vème réunion Franco-Suisse de Médecine du Travail de Strasbourg en juin 1970:

1° La lecture simple des clichés est insuffisante . Il faut comparer aux documents antérieurs et organiser les examens de santé en fonction de la date de la radiophotographie.

2° La lecture des clichés du format 10x10 donne de meilleurs résultats que le format 7x7 utilisé avant 1962.

3° C'est grâce à de telles conditions qu'a pu être obtenue une amélioration de 7% pour le dépistage des tumeurs malignes .

- Cependant une radiophotographie normale ne doit nullement éliminer le diagnostic. Le sujet suspect doit alors être dirigé vers un centre spécialisé car en définitive, c'est là que seront effectués les examens décisifs : tomographie , examens cytologiques et bactériologiques des crachats et surtout bronchoscopie, qui seront pratiqués sans retard .

PREVENTION

Le rôle du Médecin du Travail est ici capital car face à l'augmentation inquiétante du nombre des cancers pulmonaires, face à la multiplicité des toxiques auxquels sont exposés non seulement les travailleurs de l'industrie, mais également les travailleurs de l'agriculture, les pêcheurs, les marins il importe d'assurer une prophylaxie efficace .

Cette prévention peut être envisagée sous 2 aspects :

1°) l'aspect technique qui comprend :

- l'étude des toxiques industriels
- la lutte contre l'empoussiérage

2°) L'aspect médical sur lequel nous insisterons et qui comprendra des mesures à la fois collectives et individuelles.

LA PREVENTION TECHNIQUE

1) <u>L'étude des toxiques industriels</u> :

Elle doit comprendre la connaissance exacte des produits manipulés, ainsi que la connaissance des modifications qui peuvent être apportées :

- elle suppose la connaissance des risques biologiques associés aux produits fabriqués ou utilisés par les chimistes, physiciens, ingénieurs et techniciens .

- ces notions suggèrent la nécessité d'une expérimentation animale qui, si elle n'a pas été faite par les laboratoires spécialisés ,devra être envisagée si les données épidémiologiques le justifient . C'est dire l'importance de telles enquêtes et la nécessité de moyens plus importants pour permettre le regroupement de ces données .

Dès lors la connaissance d'un risque cancérogène permet d'envisager soit l'interdiction d'emploi et le remplacement par un produit moins toxique, soit la figuration du produit sur la liste de travaux dangereux et la limitation de son emploi par la mise en place d'une réglementation telle celle concernant le travail de l'amiante au Royaume Uni que nous prendrons comme exemple (guide de l' Asbestosis Reseach 1969) (réf 24) et portant notamment sur les mesures d'hygiène industrielle et de protection individuelle à prendre en fonction du degré d'empoussiérage .

La difficulté réside bien sur à établir les concentrations limites tolérables en dessous desquelles on peut estimer que l'action cancérogène est inexistante .

Parmi les différents corps que nous avons étudié, et en dehors des radiations ionisantes dont lesmesures de préventions sont bien établies (décrets du 20 juin 1966,15 mars 1967, 18-20-23 avril 1968, 18 août 1972) 4 types de substances sont fortement suspectes d'avoir une action cancérogène chez l'homme : l'amiante, le nickel carbonyle, les chromates insolubles, le brai de houille et nous rappelons les concentrations limites qui ont été fixées aux U S A et en U R S S .

	U.S.A.	U.R.S.S.
miante	5 fibres de plus de5µ par cm^3	
ickel carbonyle	0,001ppm-0,007mg/m^3	0,0005 mg/m^3
romates insolubles	0,1 mg/m^3	
ai de houille	0,2 ppm 0,2 mg/m^3	

Signalons cependant qu'en Grande Bretagne les limites tolérables fixées pour l'amiante en 1969 sont un peu différentes :

- pour le chrysotile et l'amosite
  - moins de 2 fibres/$_{cm}3$ soit 0,1 mg/$_{m}3$ pour un prélévement de 10 mn la réglementation ne s'applique pa
  - plus de 12 fibres/ $_{cm}3$ soit0,6 mg/$_{m}3$, la réglementatio concernant la ventilation des locaux et le port de vêtements de protection doit être appliquée

Entre ces deux limites le système de contrôle de l'empoussiéra est fixé par l'Inspection du Travail en fonction du degré de l'empoussiérage et la durée de l'exposition .

- pour le crocidolite, dont l'utilisation doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire à l' Inspection du Travail dans un délai de 28 jours, la réglementation s'applique pour des concentrations beaucoup plus faibles (0,2 fibres/$_{cm}3$ pour un prélévement de 10 mn).

Pour les autres corps, qui sont les plus nombreux, dont l'action cancérogène chez l'homme, dans nos connaissances actuelles, ne peut être démontrée de façon formelle, il est certain que le contact non seulement respiratoire mais aussi oral et cutané doit être réduit au maximum .

C'est dire l'importance des mesures techniques concernant la lutte contre l'empoussiérage .

2- LA LUTTE CONTRE L'EMPOUSSIERAGE

Elle doit concerner non seulement l'utilisation du produit dangereux mais aussi le stockage et le transport ét suppose la mesure du degré de pollution des locaux de travail (par exemple numération des fibres d'amiante).

Dans certains cas l'isolement total de la source de pollution doit être envisagée notamment par la mécanisation et le travail en vase clos .

Ailleurs le travail à l'humide permet de réduire considérablement l'empoussiérage de même que la suppression des brouillards d'aérosols. L'aspiration et l'évacuation des gaz, vapeurs et poussiéres toxiques seront alors obligatoires si l'empoussiérage reste important ou dangereux (crocidolite).

En l'absence de tels équipements, dont l'efficacité sera contrôlée régulièrement, le port d'appareils respiratoires filtrants ou isolants sera indispensable .

Enfin dans tous les cas on veillera à la propreté des locaux de travail et les surfaces planes et imperméables seront préférées. Le stockage et le transport seront effectués en récipients étanches manoeuvrés prudemment et en cas d'accident des équipements respiratoires devront être disponibles rapidement .

LA PREVENTION MEDICALE

Un certain nombre de mesures peuvent être proposées :

1- des mesures de sélection

peuvent être envisagées notamment l'élimination des sujets ayant des antécédents de pathologie pulmonaire antérieure : tuberculose, bronchite chronique, fibrose pulmonaire . La réglementation concernant le travail de l'amiante au Royaume Uni prévoit l'interdiction d'emploi des moins de 18 ans en l'absence d'équipement de protection .

Les mutations de poste qui peuvent avoir l'avantage d'éviter une exposition prolongée aux toxiques puisque nous avons souvent constaté que le risque était proportionnel à la durée de l'exposition, peuvent être discutées car elles risquent d'augmenter le nombre des personnes exposées et gêner leur surveillance .

On affectera aux travaux exposés que des travailleurs avertis et mettant en oeuvre les prescriptions d'hygiène et de sécurité.

2) des mesures d'hygiène

portant non seulement sur l'hygiène des locaux de travail (balayage quotidien, lavage avec adjonction de produits mouillants pour éviter le soulèvement des poussières ou aspirateurs industriels).

Mais aussi des mesures d'hygiène générale: lutte anti-tabac qu'il est facile de développer à l'intérieur de l'entreprise par des affiches ou des tracts informant les travailleurs des risques auxquels les expose l'usage excessif du tabac .

3) des mesures d'information

information par l'étiquetage des produits dangereux (notamment pour les différentes fibres d'amiante)

information des travailleurs des risques auxquels ils peuvent être exposés par des affiches ou des tracts qui leur permettront de mieux comprendre la nécessité des mesures de prévention et de la surveillance individuelle .

information des médecins sur le type d'exposition auquel a été soumis un ouvrier au cours de ses différents emplois et qui permettrait ainsi à cette affection survenant très longtemps après la fin de l'exposition au risque d'être rattachée à son origine professionnelle .

4- <u>des mesures de dépistage</u>

L'examen clinique et la radiographie pulmonaire sont les plus importantes et les plus faciles permettant la généralisation des mesures de prévention du cancer bronchique à toutes les entreprises . Nous en avons vu l'intérêt pour la précocité du diagnostic et le pronostic ultérieur.

D'autres mesures spécialisées devraient pouvoir être proposées aux ouvriers les plus exposés :

- l'examen cytologique des crachats est envisagé par certains auteurs (ZANARDI) pour le dépistage des cancers pulmonaires dus l'amiante ,

- la bronchoscopie est de grande valeur diagnostic mais c'est un examen plus délicat . l'indication d'une bronchoscopie est évoquée par certains notamment par J. DESBORDES à la Société Française de Pathologie Respiratoire du 13 octobre 1968 chez des sujets exposés à l'amiante depuis plus de 20 ans .

REPARATION

Les statistiques nationales de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie mentionnent en 1971 38 affections néoplasiques : 34 hémopathies malignes par benzène (23 cas) et radiations ionisantes (11 cas), 3 cancers par amines aromatiques, 1 cancer cutané par brai de houille .

En 4 ans, de 1968 à 1971, 145 affections néoplasiques ont été indemnisées et parmi elles aucun cas de cancers broncho-pulmonaires .

En fait dans la réalité, les cas d'affections néoplasiques professionnels sont certainement plus nombreux et parmi elles, de nombreux cancers broncho-pulmonaires nous l'avons vu .

En effet ,le seul cancer du poumon reconnu en France comme maladie professionnelle est le cancer par inhalation du aux radiations ionisantes . Il n'en est pas de même dans de nombreux pays : le rôle cancérogène de l'amiante est reconnu en Angleterre, au Canada, aux Etats Unis, en Allemagne, en Afrique du Sud.

Celui du chrome est reconnu en Allemagne, et aux Etats-Unis

Celui du nickel carbonyle est reconnu en Grande Bretagne.

En France on ne peut qu'envisager l'élargissement de la législation sur la réparation des cancers professionnels. Une telle reconnaissance se heurte cependant à de nombreuses difficultés - petit nombre des observations , difficultés pour mettre en évidence l'exposition professionnelle à un risque déterminé, difficulté de l'expérimentation animale- et de nombreuses recherches sont encore nécessaires .

Le Médecin du Travail peut y contribuer en recourant à l'article 500 du Code de la Sécurité Sociale qui lui donne la possibilité de déclarer aux organismes compétents, en vue de l'extension des tableaux, toute affection dont il suspecte l'origine professionnelle .

C O N C L U S I O N

L'histoire du cancer pulmonaire industriel montre qu'un danger spécifique peut passer inaperçu pendant de longues années: rien ne distingue, en effet, le cancer professionnel survenant après une période de latence en général longue chez un sujet exposé sur son lieu de travail, parfois alors même qu'il n'en garde aucunement connaissance, à des poussières, à des vapeurs, à des gaz qui apparaissent parallélement à l'essor industriel et technique, de plus en plus divers et associés, d'un cancer dit " spontané" dont l'analyse des principales données épidémiologiques peut nous laisser prévoir que l'étiologie en est sans aucun doute complexe et encore mal connue; leurs modalités d'apparition, leurs caractères cliniques, leurs aspects radiologiques ou histologiques, leur évolution sont identiques .

De plus, les examens de laboratoire ne permettent qu'exceptionnellement de retrouver, dans la tumeur, trace de l'agent responsable .

Ainsi donc, la nature professionnelle d'un cancer broncho-pulmonaire est en elle-même difficile à affirmer .

La 1ère indication est en général l'observation médicale d'un nombre disproportionné de cancer bronchique dans une branche industrielle particulière . Elle est complétée par la comparaison avec une population témoin dont l'âge, le sexe, la répartition géographique et les habitudes tabagiques sont voisines. Parfois l'évidence est accablante comme dans le cas des mineurs du Schneeberg. Mais le plus souvent ces enquêtes sont difficiles: elles exigent de pouvoir suivre pendant une longue période et au delà même de l'arrêt de l'activité professionnelle, un grand nombre de sujets, dont beaucoup échappent ou se dérobent à cette surveillance. Ces difficultés soulignent la nécessité d'une collaboration plus étroite entre le médecin du travail et le médecin traitant. Elles nous suggèrent l'intérêt que pourrait prendre la recherche étiologique d'unfacteur spécifique des cancers broncho-pulmonaires; enquête qui pourrait être grandement facilitée par la tenue d'un registre mentionnant les différentes activités professionnelles, leurs modalités, leur durée, leurs risques.

Un seul cancer bronchique professionnel est reconnu en France par le législateur . C'est celui dû à l'inhalation de particules actives . La reconnaissance de ce risque, jointe à l'efficacité des mesures de prévention, font que très peu de cancers de ce type ont été observés dans notre pays .

Mais nombreux sont les autres corps dont le rôle cancérogène apparait comme fortement suspect . Certains d'entre eux sont reconnus dans d'autres pays . C'est en tout premier lieu le cas de l'amiante dont le rôle cancérogène est admis par beaucoup , reconnu dans certains pays et dont en France plusieurs observations de cancer bronchique et de mésothéliomes lui sont imputables . De nombreuses recherches sont en cours pour essayer d'éclaircir le mécanisme de cette action cancérogène mais il parait, d'ores et déjà , nécessaire d'organiser des mesures de prévention- telles celles qui sont établies depuis 1969 en Grande Bretagne- de façon à réduire l'exposition à ce risque et de prévoir une réforme du tableau 30 des maladies professionnelles .

C'est aussi le cas des chromates insolubles et du nickel, en particulier du nickel carbonyle dont nous avons vu qu'ils pouvaient déterminer non seulement des cancers broncho-pulmonaires mais des tumeurs des voies aériennes supérieures .

C'est enfin le cas de certains hydrocarbures aromatiques et de nombreux produits organiques de nature très complexe contenant : suie, goudron et brai de houille, mais aussi des huiles minérales portées à haute température et chargées d'impuretés métalliques et dont l'action cancérogène confirmée par l'expérimentation ne semble pas se limiter à la peau .

Nombreux sont les autres corps dont l'action cancérogène bien que suspectée ne peut être affirmée de façon formelle . C'est le cas du fer dont certains résultats tant cliniques qu'expérimentaux apparaissent encore contradictoires, c'est le cas de l'arsenic pour lequel aucune preuve expérimentale n'a pu être obtenue .

Certains autres corps apparaissent cancérogènes chez l'animal bien que les observations médicales soient peu nombreuses ou même absentes . D'autres apparaissent potentiellement cancérogène de par leur structure chimique suspecte .

La liste des agents cancérogènes rencontrés en milieu professionnel apparait d'ores et comme loin d'être close: nombre de produits actuellement en usage seront un jour découverts comme doués d'une activité cancérogène . L'inhalation prolongée et répétée de nombre d'entre eux au cours de l'activité professionnelle, constitue une porte d'entrée redoutable et justifie la rigueur des mesures de protection qui peuvent être prises tant en ce qui concerne la lutte contre l'empoussiérage et l'hygiène générale qu'en ce qui concerne la protection des voies aériennes au cours du travail et leur surveillance médicale attentive .

BIBLIOGRAPHIE

1 - BAIRD, V.C.

Cancer pulmonaire et pétrole.
J. Occup. Med., 1967, 9, n° 8, pp. 415-420

2 - BOURASSET, A. et GALLAND, G.

Cancer des voies respiratoires et exposition aux sels de nickel.
Arch. Mal. Prof., 1966, 27, n° 1-2, pp. 227-229

3 - BRAUN, D.C. et TRUAN, T.D.

Etude épidémiologique du cancer du poumon chez les mineurs en contact avec l'amiante.
Arch. industr. Health, juin 1958, 17, n° 6, pp. 634-653

4 - CALVIAC, A.

Dépistage radiologique des cancers du poumon à la Caisse primaire d'assurance-maladie de la région parisienne de 1961 à 1970.
Thèse Médecine, Paris, 1972

5 - CECILIONI, V.A.

Le cancer du poumon dans une capitale de la sidérurgie. Sa corrélation possible avec les effluents fluorés.
Fluoride, USA, oct. 1972, 5, n° 4, pp. 172-181

6 - CHAHINIAN Ph. et CHRETIEN, J.

Fréquence actuelle du cancer bronchique. Données épidémiologiques et facteurs étiologiques.
Rev. Prat., 1973, 23, n° 13, pp. 1117-1121

7 - CHAMPEIX, J., LAGUILLAUMIE, B. et JACQUEMET, B.

Cancer bronchique et amiante.
Arch. Mal. Prof., 1962, 23, n° 4-5, pp. 267-271

8 - CHRETIEN, J. et THIEBLEMENT, M.

Tabac et cancer broncho-pulmonaire.
Rev. Tuberc., 1972, 36, n° 2, pp. 245-266

9 - CHOVIN, P. et ROUSSEL, A.

Physicochimie et physiopathologie des polluants atmosphériques.
Paris, Masson ed., 1974.- 1 vol., 303 pages.

10 - DELORD, M.

Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire dans le cadre de la médecine du travail.
Revue méd. Dijon, oct. 1966, 1, n° 3, pp. 129-134

11 - DESBORDES, J., MANOUVRIER, F., TAYOT, J., DOUSSET, G. et ERNOULT, J.

Cancer bronchique et asbestose.
Séance du 13 octobre 1968 de la Société française de pathologie respiratoire.

12 - DOLL, R.

Mortalité par cancer bronchique chez les travailleurs de l'amiante.
Brit. J. Industr. Med., avril 1955, 12, n° 2, p. 81-86

13 - DOLL, R.

Cancers professionnels du poumon.
Brit. J. Industr. Med., 1959, 16, n° 3, pp. 181-190

14 - DONNA, A.

Tumeurs expérimentales déterminées chez le rat Sprague-Dawley par l'amiante.
Med. del Lav., Milan, janv. 1970, 61, n° 1, pp. 1-32

15 - DOUSSET, G.

Le cancer bronchopulmonaire de l'asbestosique. (A propos de trois nouvelles observations recueillies à l'hôpital du Havre dans le courant de 1967).
Thèse Médecine, Paris, 1968

16 - DUROUX

Cancers pulmonaires professionnels.
C.A.M.I.P., 1969, n° 35-36, pp. 64-69

17 - DUNN, J.E. et WEIR, J.M.

Etude sur la mortalité de plusieurs groupes professionnels.
Arch. Environm. Hlth, 1968, 17, n° 1, pp. 71-75

18 - DVIZKOV, P.P.

Propriétés néoplasiantes du zinc-métal et du chlorure de zinc.
Gigiena truda i prof. zabolev., Moscou, 1968, 12, n° 1, pp. 23-27

19 - ESNAULT, A.

Difficultés de reconstitution de carrières en matière d'étiologie professionnelle.
Thèse Médecine, Nantes, 1972

20 - FAVINO, A., NAZARI, G. et CAVALLERI, A.

L'action oncogénique du cadmium. Note II. Apparition de cellules tumorales de Leydig après une unique injection sous-cutanée de $CdCL_2$ chez le rat.
Lav. Um., Naples, 1967, 19, n° 4, pp. 145-153

21 - GALY, P. et BRUNE, J.

Diagnostic clinique et radiologique du cancer broncho-pulmonaire.
Rev. Prat., 1973, 23, n° 13, pp. 1157-1178

22 - GERNEZ-RIEUX, Ch., MARCHAND, M., VOISIN, C. et WALLAERT, C.

Cancers broncho-pulmonaires d'origine professionnelle.
In : 3ème rapport des VIIIès Journées nationales de médecine du travail, Lille, 1964 sur les bronchopneumopathies professionnelles en dehors des pneumoconioses.
Arch. Mal. Prof., 1966, 27, n° 1-2, pp. 183-214

23 - GOLDMAN, K.P.

Mortalité des mineurs de charbon par cancer pulmonaire.
Brit. J. Industr. Med., 1965, 22, n° 1, pp. 72-77

24 - Guide de l' " Asbestosis Research Council"

25 - GROSS, P., de TREVILLE, R.T.P., TOLKER, E.B., KASCHAK, M. et BABYAK, M.A.

L'asbestose expérimentale. L'apparition du cancer pulmonaire chez des rats présentant dans les poumons des dépôts de poussières d'amiante (chrysotile).
Arch. Environm. Hlth, 1967, 15, n° 3, pp. 343-355

26 - HUEPER, W.C.

Occupational and Environmental Cancers of the respiratory System.
New York, Heidelberg, 1966.- 1 vol., 213 p.

27 -HUEPER, W.C. et PAYNE.

Etudes expérimentales sur les composés du chrome. Leur carcinogénèse et leur importance en médecine du travail.
PROCEED. du XIIIè Congrès international de Médecine du travail, New York 1960, pp. 473-486

28 - JACOBS, G. et ANSPACH, M.

Cancers pulmonaires parmi les travailleurs de l'amiante de Dresde.
Conférence organisée par la New York Academy of Sciences, New York, oct. 1964, éditée par Selikoff I.J. et Churg J. (Co-Chairmen)
Ann. New York Acad. Sc., 1965, 132, pp. 536-548

29 - KAZANTZIS, G. et HANBURY, W.J.

Sarcome expérimental provoqué chez le rat par du sulfure et de l'oxyde de cadmium.
Brit. J. Cancer, 1966, 20, n° 1, pp. 190-199

30 - KESSLER, Y.

Le cancer bronchique chez le mineur de fer du bassin de Lorraine.
(A propos de 225 observations)
Thèse Médecine, Nancy, 1964

31 - KIVILUOTO et NENDMAN

Asbestose.
PROCEED. de la conférence internationale sur les pneumoconioses
Johannesbourg, 1969.(éditée par Shapiro, H.A.)
Londres, Oxford Univ. Press., 1970.- 1 vol., 652 pp.
pp. 107-108

32 - KOUSTANTINOV, V.G. et KUZ'MINYKH, A.I.

Les substances résineuses et le benzo-3,4 pyrène dans l'air des ateliers
d'électrolyse des usines d'aluminium et leur importance dans la
cancérogénèse.
Gig. i Sanit., Moscou, 1971, 36, n° 3, pp. 39-42

33 - LARRODE, M.

Contribution à l'étude des cancers cutanés et viscéraux au cours de
l'arsenicisme chronique.
Thèse Médecine, Paris, 1972

34 - LEE, A.M. et FRAUMENI, J.F.

Exposition professionnelle à l'arsenic et cancer pulmonaire.
XVIè Congrès international de médecine du travail, Tokyo, 1969
pp. 653-655

35 - LESOBRE R., OURY, M. et DUFLO, B.

Etude des relations des fibroses pulmonaires diffuses et du cancer.
(A propos de 3 observations).
Rev. Tuberc., 1968, 32, n° 2, pp. 137-166

36 - LLOYD, J.W.

Etude de la mortalité à long terme des ouvriers des aciréries et des
fours à coke. V. Cancers pulmonaires.
J. Occup. Med., 1971, 13, n° 2, pp. 53-68

37 - MAC DONALD, J.C, GIBBS, D.W., SIENIATYCKI, J. et ROSSITER, C.E.

Mortalité par asbestose due à la chrysolite dans les mines et usines
de Quebec.
Arch. Environm. Hlth, 1971, 22, n° 6, pp. 677-686

38 - MANCUSO, T.F.

Rapport entre l'ancienneté professionnelle et les antécédents pneumopa-
thologiques d'une part, et le cancer du poumon, d'autre part chez les
travailleur du béryllium.
Env. Res., 1970, 3, n° 3, pp. 251-275

39 - MATHE, G. et AMIEL, J.L.

La carcinogènèse par substances chimiques.
Rev. Prat., 1963, 13, n° 10, pp. 1087-1097

40 - ORAIN, L.

Incidence de l'amiante sur la pathologie pleuro-pulmonaire. (Recensement de 21 cas observés en l'espace de 4 ans dans un service de pneumo-phtisiologie.
Thèse Médecine, Nantes, 1973-1974

41 - PIERQUIN, L., PERNOT, C. et KESSLER, Y.

Cancer bronchique et profession.
Arch. Mal. Prof., 1965, 26, n° 3, pp. 113-126

42 - SAKNYN, A.V. et SABYNINA, N.K.

Quelques éléments statistiques sur le danger de cancer encouru par les ouvriers de l'industrie du nickel à base de minerais oxydés.
Gig. truda i prof. zabolev, Moscou, 1970, 14, n° 11, pp. 101-13

43 - SELIKOFF, I.J., HAMMOND, E.C. et CHURG, J.

Statistiques sur la mortalité des travailleurs des isolants de New York.
PROCEED. de la Conférence internationale sur les pneumoconioses, Johannesbourg, 1969 (éditée par Shapiro, H.A.)
Londres, Oxford Univ. Press., 1970, 1 vol., 652 p.
p. 180

44 - SELIKOFF, I.J. et HAMMOND, E.C.

Mortalité des travailleurs des isolants à New York.
J.A.M.A., 1964, 188, n° 1, pp. 22-26

45 - TEYSSIER, L.

Tumeurs malignes et amiante.
Cah. Med. Interprof. (CAMIP), 1969, n° 35-36, pp. 69-74

46 - VIGLIANI, E.C., MOTURA, G. et MARANGANA, P.

Association de cancers pulmonaires et d'asbestose en Piemont et en Lombardie.
Conférence sur les effets biologiques de l'asbestose, organisée par la New York Academy of Sciences, New York, oct. 1964, éditée par Selikoff, I.J. et Churg, J. (Co-Chairmen).
Ann. New York Acad. Sc., 1965, 132, pp. 558-574

47 - WAGNER, J.C.

Opinions habituelles sur le problème du cancer asbestosique.
Ann. Occup. Hyg., 1972, 15, n° 1, pp. 61-65

48 - WAGNER, J.C.

Les conséquences de l'exposition à l'asbeste.
Ann. New York Acad. Sc., 1965, 132, pp. 691-695

49 - WEBSTER, I.

Recherches expérimentales sur l'asbestose.
PROCEED. de la Conférence internationale sur les pneumoconioses,
Johannesbourg, 1969 (éditée par Shapiro, H.A.)
Londres, Oxford Univ. Press., 1970, 1 vol., 652 p.
pp. 117-118

50 - ARCHER, V.E. et LUNDIN, F.E.

Cancer pulmonaire radiologique chez l'homme. Relation exposition-effet.
Env. Res., 1967, 1, n° 4, pp. 370-383

51 - CEMBER, H.

Cancer bronchique par fluorure de cérium radioactif.
Arch. Industr. Hlth, 1959, 19, n° 1, pp. 14-22

Vu
Le Président de Thèse

Professeur H. DESOILLE

Vu
Le Doyen

Pr. MONSAINGEON

Vu
et permis d'imprimer
Le Recteur
M. MALLET